

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 NOV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITE

PRESENTE OU TRANSMIS  
CONFORMEMENT A LA REGLE  
17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

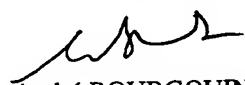
SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

|  |                      |  |                           |
|--|----------------------|--|---------------------------|
| <b>REMISE DES PIÈCES</b><br>DATE <b>1 SEPT 2000</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT<br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0011169</b><br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>01 SEP. 2000</b> |                      | <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b><br>Monsieur André BOURGOUIN<br>BEAUFOR IPSSEN - S.C.R.A.S.<br>Direction de la Propriété Industrielle<br>42 rue du Docteur Blanche<br>75016 PARIS                          |                           |
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif) RS Cas 282-3 - AB/CG   |                      |  |                           |
| <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie  |                      |  |                           |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>  |                      | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>  |                           |
| Demande de brevet  |                      | <input checked="" type="checkbox"/>  |                           |
| Demande de certificat d'utilité  |                      | <input type="checkbox"/>   |                           |
| Demande divisionnaire  |                      | <input type="checkbox"/>   |                           |
| <i>Demande de brevet initiale</i><br><i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>  |                      | N°   | Date <input type="text"/> |
|  |                      | N°   | Date <input type="text"/> |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>  |                      | <input type="checkbox"/>   | Date <input type="text"/> |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br>Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments  |                      |  |                           |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>   |                      | Pays ou organisation<br>Date <input type="text"/> N°<br>Pays ou organisation<br>Date <input type="text"/> N°<br>Pays ou organisation<br>Date <input type="text"/> N°<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |                           |
| <b>5 DEMANDEUR</b>   |                      | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»  |                           |
| Nom ou dénomination sociale  |                      | SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)   |                           |
| Prénoms  |                      |  |                           |
| Forme juridique  |                      | Société par Actions Simplifiée   |                           |
| N° SIREN   |                      | 3 . 0 . 8 . 1 . 9 . 7 . 1 . 8 . 5  |                           |
| Code APE-NAF   |                      | 7 . 4 . 1 . J  |                           |
| Adresse  | Rue                  | 51/53 rue du Docteur Blanche   |                           |
|  | Code postal et ville | 75016  | PARIS                     |
| Pays   |                      | FRANCE   |                           |
| Nationalité  |                      | Française  |                           |
| N° de téléphone (facultatif)   |                      | 01 44 30 42 00   |                           |
| N° de télécopie (facultatif)   |                      | 01 42 88 86 91   |                           |
| Adresse électronique (facultatif)  |                      |  |                           |

|   |                      |   |                  |
|---|----------------------|---|------------------|
| REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>1 SEPT 2000</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0011169</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI   |                      | Réservé à l'INPI  | DB 540 W /260899 |
| <b>Vos références pour ce dossier :</b><br><i>(facultatif)</i>  |                      | RS Cas 282-3 - AB/CG  |                  |
| <b>6 MANDATAIRE</b>   |                      |   |                  |
| Nom   |                      | BOURGOUIN   |                  |
| Prénom  |                      | André   |                  |
| Cabinet ou Société  |                      | BEAUFOR IPSEN - S.C.R.A.S.  |                  |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel   |                      | PG 8225   |                  |
| Adresse   | Rue                  | 42 rue du Docteur Blanche   |                  |
|   | Code postal et ville | PARIS   |                  |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i>   |                      | 01 44 30 43 43  |                  |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i>   |                      | 01 44 30 43 80  |                  |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i>  |                      | andre.bourgouin@beaufor-ipsen.com   |                  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>  |                      |   |                  |
| Les inventeurs sont les demandeurs  |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée  |                  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>   |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)  |                  |
| Établissement immédiat ou établissement différé   |                      | <input type="checkbox"/><br><input checked="" type="checkbox"/>   |                  |
| Paiement échelonné de la redevance  |                      | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non   |                  |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>   |                      | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i><br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> : |                  |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes   |                      |   |                  |
| <b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br><br>André BOURGOUIN, Mandataire |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b><br><br>M ROCHET   |                  |



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3. .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

|  |                             |                         |                |
|--|-----------------------------|-------------------------|----------------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | RS CAS 282-3 / AB-CJ    |                |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             | 0011169                 |                |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)<br>Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments.   |                             |                         |                |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b><br>SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)  |                             |                         |                |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                             |                         |                |
| <b>Nom</b>   |                             | CHABRIER de LASSAUNIERE |                |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Pierre-Etienne          |                |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 134 quai Louis Blériot  |                |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 75016                   | PARIS          |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                         |                |
| <b>Nom</b>   |                             | HARNETT                 |                |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Jeremiah                |                |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 32 allée de la Bergerie |                |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 91190                   | GIF-SUR-YVETTE |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                         |                |
| <b>Nom</b>   |                             | BIGG                    |                |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Dennis                  |                |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 12 rue des Bénédictines |                |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 91190                   | GIF-SUR-YVETTE |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                         |                |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                             |                         |                |

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

|  |                             |   |           |
|--|-----------------------------|---|-----------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | RS CAS 282-3 / AB-CJ                                  |           |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             | 0011169   |           |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)<br>Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments.   |                             |   |           |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b><br>SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)  |                             |   |           |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                             |   |           |
| <b>Nom</b>   |                             | POMMIER   |           |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Jacques   |           |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 93/95 avenue Henri Barbusse                           |           |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 92700   | COLOMBES  |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |   |           |
| <b>Nom</b>   |                             | LANNOY  |           |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Jacques   |           |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | Résidence Le Renouveau, Bâtiment B, Avenue de la Gare |           |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 91470   | BIEVRES   |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |   |           |
| <b>Nom</b>   |                             | LIBERATORE  |           |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Anne-Marie  |           |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 10 rue de la Croix Picard                             |           |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 78610   | AUFFARGIS |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |   |           |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                             |   |           |

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

|  |                             |                      |       |
|--|-----------------------------|----------------------|-------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | RS CAS 282-3 / AB-CJ |       |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             | 0011169              |       |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)<br>Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments.   |                             |                      |       |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b><br>SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)  |                             |                      |       |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                             |                      |       |
| <b>Nom</b>   |                             | THURIEAU             |       |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Christophe           |       |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 84 avenue Kléber     |       |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 75016                | PARIS |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                      |       |
| <b>Nom</b>   |                             |                      |       |
| <b>Prénoms</b>   |                             |                      |       |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  |                      |       |
|  | <b>Code postal et ville</b> |                      |       |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                      |       |
| <b>Nom</b>   |                             |                      |       |
| <b>Prénoms</b>   |                             |                      |       |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  |                      |       |
|  | <b>Code postal et ville</b> |                      |       |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |                      |       |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                             |                      |       |
| A. BOURGOUIN mandataire  |                             |                      |       |



## **Dérivés d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application à titre de médicaments**

La présente invention concerne l'utilisation de composés de formule générale (I) pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases (MAO) et/ou peroxydation lipidique et/ou à agir en tant que modulateurs des canaux sodiques. Elle a également pour objet, en tant que médicaments, des composés de formule générale (II) définie ci-après. Elle concerne de plus de nouveaux composés de formule générale (III).

Les composés évoqués ci-dessus présentent souvent 2 ou 3 des activités citées ci-dessus, lesquelles leur confèrent des propriétés pharmacologiques avantageuses.

En effet, compte tenu du rôle potentiel des MAO et des ROS (« *reactive oxygen species* » ou espèces réactives de l'oxygène, à l'origine de la peroxydation lipidique) en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées. Notamment :

- les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'hémorragie sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, la douleur ;
- la schizophrénie, les dépressions, les psychoses ;
- les troubles de la mémoire et de l'humeur ;
- les pathologies comme par exemple la migraine ;
- les troubles du comportement, la boulimie et l'anorexie ;

- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques.
- l'addiction aux substances toxiques ;
- 5 • les pathologies inflammatoires et prolifératives ;
- et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou une participation des MAO.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (*Free Radic. Biol. Med.* (1996) **20**, 675-705 ; *Antioxid. Health.*  
10 *Dis.* (1997) **4** (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des MAO (Goodman & Gilman's : *The pharmacological basis of therapeutics* , 9th ed., 1995, 431-519).

L'intérêt d'une combinaison des activités inhibitrice de MAO et inhibitrice de la peroxydation lipidique est par exemple bien illustré dans la maladie de Parkinson. Cette  
15 pathologie est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatal dont la cause serait en partie liée à un stress oxydatif dû aux ROS. De la dopamine exogène à partir de L Dopa est utilisé en thérapeutique afin de maintenir des taux suffisants de dopamine. Les inhibiteurs de MAO sont aussi utilisés avec la L Dopa pour éviter sa dégradation métabolique mais n'agissent pas sur les ROS. Des composés  
20 agissant à la fois sur les MAO et les ROS auront donc un avantage certain.

Par ailleurs, le caractère de modulateur des canaux sodiques est très utile pour des indications thérapeutiques comme :

- le traitement ou la prévention de la douleur, et notamment :
  - ❖ des douleurs post-opératoires,
  - 25 ❖ de la migraine,
  - ❖ des douleurs neuropathiques telles que la névralgie du trijumeau, la douleur post-herpétique, les neuropathies diabétiques, les névralgies glosso-pharyngiennes, les radiculopathies et neuropathies secondaires à des infiltrations métastatiques, l'adiposis dolorosa et les douleurs liées aux  
30 brûlures,
  - ❖ des douleurs centrales consécutives aux accidents cérébraux vasculaires, lésions thalamiques et sclérose en plaques, et
  - ❖ des douleurs chroniques inflammatoires ou liées à un cancer ;

- le traitement de l'épilepsie ;
- le traitement de troubles liés à la neurodégénération, et en particulier :
  - ❖ des accidents cérébraux vasculaires,
  - ❖ du traumatisme cérébral, et
  - 5      ❖ de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique ;
- le traitement des troubles bipolaires et du syndrome du colon irritable.

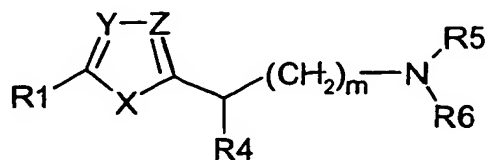
Les avantages concrets de la présence dans un composé d'au moins une de ces activités ressortent donc clairement de ce qui précède.

- 10    La demande de brevet européen EP 432 740 décrit des dérivés d'hydroxyphénylthiazoles, lesquels peuvent être utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires, en particulier les maladies rhumatismales. Ces dérivés d'hydroxyphénylthiazoles montrent des propriétés de piègeurs de radicaux libres et d'inhibiteurs du métabolisme de l'acide arachidonique (ils inhibent la lipoxgénase et la
- 15    cyclooxygénase).

D'autres dérivés d'hydroxyphénylthiazoles ou d'hydroxyphényloxazoles sont décrits dans la demande de brevet PCT WO 99/09829. Ceux-ci possèdent des propriétés analgésiques.

- Un certain nombre de dérivés d'imidazoles de structures proches ou identiques à celles de composés répondant à la formule générale (I) selon l'invention ont par ailleurs été
- 20    décrits par la demanderesse dans la demande de brevet PCT WO 99/64401 comme agonistes ou antagonistes de la somatostatine. Lesdits dérivés d'imidazoles possèdent cependant des propriétés thérapeutiques dans des domaines différents de ceux indiqués ci-dessus (la suppression de l'hormone de croissance et le traitement de l'acromégalie,
- 25    le traitement de la resténose, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et la prévention des saignements gastro-intestinaux notamment).

Par ailleurs, les composés de formule générale (A1)



(A1)

dans laquelle

R1 représente l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou cycloalkyle optionnellement substitués par un à trois substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical  $\text{CF}_3$ , CN, OH, alkyle ou alkoxy,  $\text{SO}_2\text{R}_9$  avec R9 représentant

5  $\text{NH}_2$  ou  $\text{NHCH}_3$  ;

X représente  $\text{NR}_2$ , R2 représentant H ou alkyle ;

Y représente N ou  $\text{CR}_3$  ;

Z représente  $\text{CR}_3$  ou N ;

à la condition toutefois que Y et Z ne sont pas tous deux  $\text{CR}_3$  ou N en même temps ;

10 R3 représente H, alkyle, halogène, hydroxyalkyle ou phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi H,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , OH, alkyle ou alkoxy ;

m représente 0, 1 ou 2 ;

R4 représente H ou alkyle ;

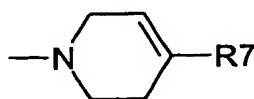
15 lorsque Z représente  $\text{CR}_3$ , alors R3 et R4 peuvent aussi représenter ensemble  $-(\text{CH}_2)_{n1}-$  avec  $n1$  entier de 2 à 4 ou R2 et R4 peuvent aussi représenter ensemble  $-(\text{CH}_2)_{n2}-$  avec  $n2$  entier de 2 à 4 ;

R5 et R6 représentent indépendamment H, alkyle, alkoxy, aryle ou aralkyle ;

$\text{NR}_5\text{R}_6$  pouvant aussi représenter ensemble (notamment) :

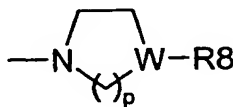
- le radical 2-(1,2,3,4-tétrahydroquinolyl) éventuellement substitué,

20 - un radical



dans lequel R7 représente l'un des radicaux phényle, benzyle ou phénéthyle dans lesquels le cycle phényle peut être substitué ;

- un radical



dans lequel p est un entier de 1 à 3,

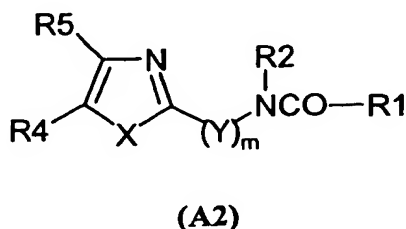


W est N et R8 représente H, CF<sub>3</sub>, l'un des radicaux phényle, pyridyle ou pyrimidinyle éventuellement substitués de 1 à 2 fois par des radicaux choisis parmi halogène, OH, alkyle ou alkoxy, ou

W est CH et R8 représente phényle éventuellement substitué ou aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ;

ont été décrits dans la demande de brevet PCT WO 96/16040 en tant qu'agonistes partiels ou antagonistes des sous-récepteurs de la dopamine du cerveau ou en tant que formes prodrogues de tels agonistes partiels ou antagonistes. Ces composés présenteraient de ce fait des propriétés intéressantes dans le diagnostic et le traitement de désordres affectifs tels que la schizophrénie et la dépression ainsi que certains désordres du mouvement tels que la maladie de Parkinson.

Il a également été décrit dans la demande de brevet PCT WO 98/27108 que certains amides de formule générale (A2)



dans laquelle :

R1 représente notamment un radical alkyle, phényle éventuellement substitué ou aryle hétérocyclique éventuellement substitué ;

R2 représente H ou phénylalkyle ;

R4 représente H, quinolyle, 3-4-méthylènedioxyphényle ou l'un des radicaux phényle ou pyridyle éventuellement substitués, par un ou des radicaux choisis notamment parmi alkyle, alkoxy, alkylthio, hydroxy éventuellement protégé, amino, alkylamino, dialkylamino ;

R5 représente H ou un radical imidazolyle, phényle, nitrophényle, phénylalkyle, ou encore un radical -CO-N(R7)(R8), dans lequel R7 et R8 représentent indépendamment H, phényle, phénylalkyle, alkyle ou alkoxy ;

ou R4 et R5 en combinaison forment un groupe de formule -CH=CH-CH=CH- ;

Y est un radical phénylène substitué par un radical phényle, phénoxy ou phénylalkoxy, ou un groupe de formule -CH(R3)-, dans laquelle R3 représente H ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R6, dans laquelle R6 représente un radical hydroxy éventuellement

protégé, acyle, carboxy, acylamino, alkoxy, phénylalkoxy, alkylthio, phényle éventuellement substitué, pyridyle éventuellement substitué, pyrazinyle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, naphthyle, N-alkylindolyle ou 3,4-méthylènedioxyphényle et n est un entier de 0 à 3 ;

- 5 R2 et R3 pris ensemble avec les atomes de carbone qui les portent pouvant former un groupe phényle ;

X représente S ou NR9 ;

R9 représentant H, un radical alkyle ou cycloalkyle, ou encore un radical benzyle éventuellement substitué une fois sur sa partie phényle par H, alkyle ou alkoxy ;

- 10 sont des inhibiteurs des NO synthases et peuvent être utilisés pour traiter des maladies qui comprennent notamment l'ischémie cardiovasculaire ou cérébrale, l'hémorragie cérébrale, les troubles du système nerveux central, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, le diabète, l'hépatite, la migraine, l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoporose.

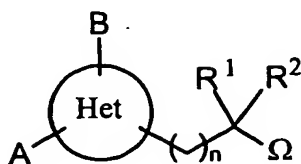
- 15 Dans un domaine différent, la demanderesse a elle-même précédemment décrit dans la demande de brevet PCT WO 98/58934 des dérivés d'amidines ayant la faculté d'inhiber les NO Synthases et/ou la peroxydation lipidique.

- 20 La demanderesse a maintenant découvert de façon surprenante que certains intermédiaires des premières étapes de synthèse des amidines décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934, et plus généralement certains dérivés d'hétérocycles à cinq chaînons, à savoir les produits de formule générale (I) définie ci-après, possèdent au moins l'une des trois propriétés choisies parmi les propriétés suivantes (et souvent même deux de ces trois propriétés voire parfois les trois à la fois) :

- des propriétés d'inhibition des MAO ;
- des propriétés d'inhibition de la peroxydation lipidique ; et
- 25 - des propriétés de modulation des canaux sodiques.

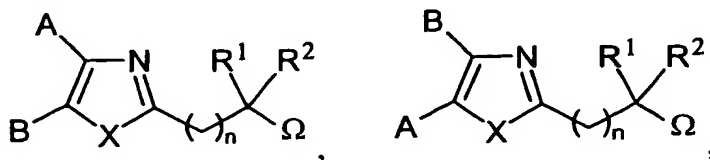
Ces propriétés avantageuses offrent l'intérêt d'ouvrir à de tels composés de nombreuses applications, en particulier dans le traitement des maladies neurodégénératives, et notamment celles indiquées précédemment, de la douleur ou de l'épilepsie.

Selon l'invention, les composés répondant à la formule générale (I)



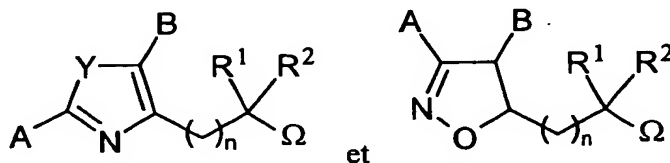
(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (I) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



(I)<sub>1</sub>

(I)<sub>2</sub>



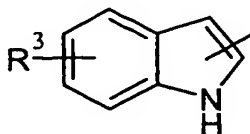
(I)<sub>3</sub>

(I)<sub>4</sub>

5 dans lesquelles

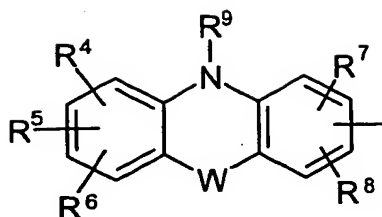
A représente

soit un radical



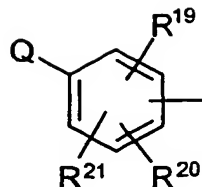
dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



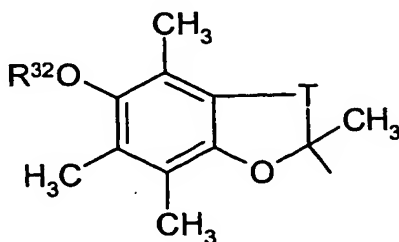
- dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou
- 5 un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine,
- 10 morpholine ou thiomorpholine, R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant
- 15 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>15</sup>, R<sup>15</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,
- 20 R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>16</sup> et R<sup>17</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle
- 25 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



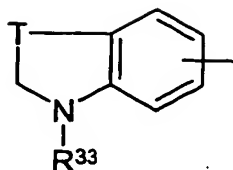
- dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou encore Q représente un radical -COPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- 10 R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>12</sup>, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit
- 15 hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>12</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,  
R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle
- 20 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 25 R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- 30 R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,

- et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 5 R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit
- 10 hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
- q représentant un entier de 0 à 2,
- 15 R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,
- R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,
- R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle
- 20 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- 25 soit un radical



dans lequel R<sup>32</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- avec m = 1 ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-\text{COR}^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

$R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente un radical  $-(\text{CH}_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

- $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,  $Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,
- 10  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  $R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,
- 15  $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore
- 20 l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,  $R^{70}$  et  $R^{71}$  représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;
- 25 ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;
- $B$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy
- 30 linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,  $Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,  $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 35 alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;



$\Omega$  représente l'un des radicaux  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  ou  $\text{OR}^{48}$ , dans lesquels :

$\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^4\text{R}^{50}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOR}^{51}$ ,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-CONHR}^{51}$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}^{51}$ , ou  
5 encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis  
10 indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^5\text{R}^{50}$  et  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{51}$ ,  
 $\text{Z}^4$  et  $\text{Z}^5$  représentant une liaison,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{52}-$  ou  $-\text{S}-$ ,  
ou  $\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe  
15 composé de  $-\text{CH}(\text{R}^{53})-$ ,  $-\text{NR}^{54}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ , ledit hétérocycle pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,  
 $\text{R}^{50}$  et  $\text{R}^{52}$ , représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou  
20 cyanoalkyle,  
 $\text{R}^{51}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou  $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ , ou encore un radical aryle ou  
25 aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,  
 $\text{R}^{58}$  et  $\text{R}^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
30  $\text{R}^{53}$  et  $\text{R}^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^7\text{R}^{60}$  ou  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{61}$ ,  
 $\text{Z}^7$  représentant une liaison,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{62}-$  ou  $-\text{S}-$ ,  
 $\text{R}^{60}$  et  $\text{R}^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
35 groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

5  $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,

$R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

$Z^8$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{67}-$  ou  $-S-$ ,

10  $R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

$R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,

$R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

15 et  $R^{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

étant entendu que lorsque Het est tel que le composé de formule générale (I) réponde à la sous-formule générale (I)<sub>a</sub>, alors :

20 A représente le radical 4-hydroxy-2,3-di-tertiobutyl-phényle ;

B,  $R^1$  et  $R^2$  représentent tous H ; et enfin

$\Omega$  représente OH ;

ou des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) ;

25 peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à avoir au moins l'une des trois activités suivantes :

- inhiber les monoamine oxydases, en particulier la monoamine oxydase B,
- inhiber la peroxydation lipidique,
- avoir une activité modulatrice vis-à-vis des canaux sodiques.

30 Selon des variantes préférées de l'invention, ces composés posséderont au moins deux des activités citées ci-dessus. En particulier, ils inhiberont à la fois les MAO et

piégeront les ROS ou ils auront à la fois une activité antagoniste vis-à-vis des canaux sodiques et une activité piègeuse des ROS. Dans certains cas, les composés de formule générale (I) combineront même les trois activités.

5 Ceci permet aux composés de formule générale (I) d'être utiles dans le traitement des maladies citées précédemment comme étant reliées aux MAO, à la peroxydation lipidique et aux canaux sodiques.

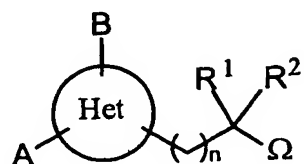
Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par allényle, on entend le radical  $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ . Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique (en particulier, le radical phényle qui peut être noté de façon abrégée Ph) ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Par hétérocycle, on entend un système mono- ou polycyclique ledit système comprenant au moins un hétéroatome choisi parmi O, N et S et étant saturé, partiellement ou totalement insaturé ou aromatique. Par hétéroaryle, on entend un hétérocycle tel que défini précédemment dans lequel l'un au moins des cycles qui le composent est aromatique. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, alkoxyalkyle, trifluorométhylalkyle, cycloalkylalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, allénylalkyle, cyanoalkyle et aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, alkoxyalkyle, trifluorométhylalkyle, cycloalkylalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle, allénylalkyle, cyanoalkyle et aralkyle dont le radical alkyle (les radicaux alkyle) a (ont) la (les) signification(s) indiquée(s) précédemment.

Par hétérocycle, on entend notamment les radicaux thiophène, pipéridine, pipérazine, quinoline, indoline et indole. Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle,

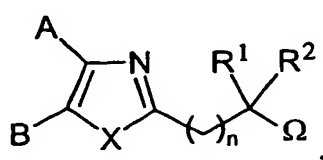
isohexyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

De préférence, les composés selon l'invention seront tels qu'ils répondent à la formule générale (I) :

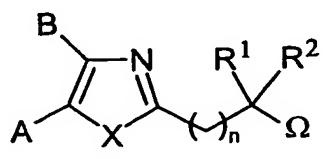


(I)

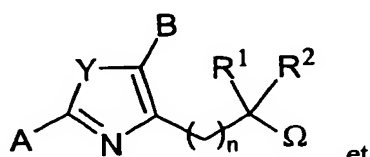
- 5 sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (I) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



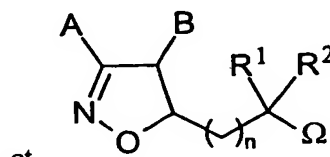
(I)<sub>1</sub>



(I)<sub>2</sub>



(I)<sub>3</sub>

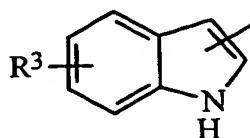


(I)<sub>4</sub>

dans lesquelles

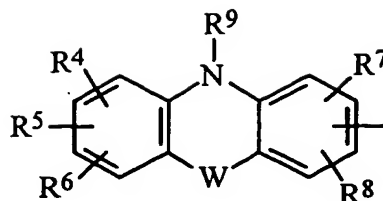
A représente

- 10 soit un radical



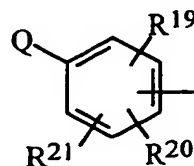
dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



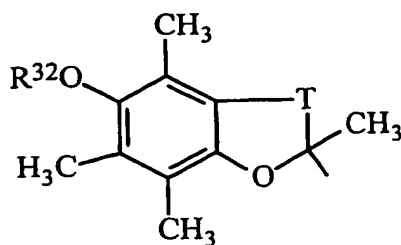
- dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
- 5  $R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



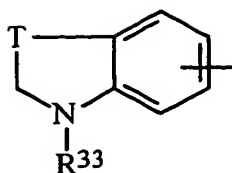
- dans lequel Q représente H,  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-NR^{23}R^{24}$ , un radical phényle éventuellement
- 10 substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou  $-NR^{10}R^{11}$  et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou encore Q représente un radical  $-COPh$ ,  $-OPh$ ,  $-SPh$ ,  $-SO_2Ph$  ou  $-CH_2Ph$ , ledit radical  $-COPh$ ,  $-OPh$ ,  $-SPh$ ,  $-SO_2Ph$  ou  $-CH_2Ph$  étant éventuellement substitué sur sa partie
- 15 aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant
- 20 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- $R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle
- 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

- $R^{23}$  et  $R^{24}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical  $-CO-R^{25}$ ,  
 $R^{25}$  représentant un radical alkyle,  
et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentant, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
5 OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -  
 $SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  $NR^{27}R^{28}$ ,  
 $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
un groupe  $-COR^{29}$ , ou bien  $R^{27}$  et  $R^{28}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un  
10 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3  
hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires  
étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit  
hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine,  
morpholine ou thiomorpholine,  
15  $R^{49}$  et  $R^{55}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
q représentant un entier de 0 à 2,  
 $R^{56}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,  
20  $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,  
 $R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle  
éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant  
l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
25 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle  
pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou  
thiomorpholine,  
soit un radical



- dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
30 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou 2,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,

- R<sup>39</sup> et R<sup>41</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  
R<sup>40</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  
5 NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,  
R<sup>42</sup> et R<sup>43</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle,  
10 cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,  
15 R<sup>70</sup> et R<sup>71</sup> représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

- B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux  
20 choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,

Z<sup>3</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

- 25 R<sup>44</sup> et R<sup>45</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

Ω représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :

- R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  
30  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  ou  $-SO_2R^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle  
35 ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis



- indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  
 $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,  
ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non  
5 aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe  
composé  
-CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle pouvant être par exemple une  
azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine,  
une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,  
10  $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou  
cyanoalkyle,  
 $R^{51}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome  
d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical  
15 cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié  
comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle,  
allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, ou encore un radical aryle ou  
aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants  
choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,  
20  $R^{58}$  et  $R^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
 $R^{53}$  et  $R^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
 $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  
 $Z^7$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,  
25  $R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,  
arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,  
aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant  
30 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe  
constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-$   
 $Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,  
 $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle,  
alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,  
35  $R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 $Z^8$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,

$R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

$R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,

- 5  $R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

et  $R^{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

- 10 étant entendu que lorsque Het est tel que le composé de formule générale (I) réponde à la sous-formule générale (I)<sub>4</sub>, alors :

A représente exclusivement le radical 4-hydroxy-2,3-di-tertiobutyl-phényle ;

B représente H ;

$R^1$  et  $R^2$  représentent tous deux H ; et enfin

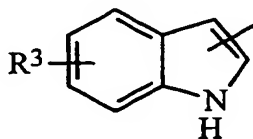
- 15  $\Omega$  représente OH ;

ou soient des sels de tels composés.

Selon l'invention, seront d'une façon générale préférés les composés de formule générale (I) dans lesquels se retrouvent au moins l'un des radicaux suivants :

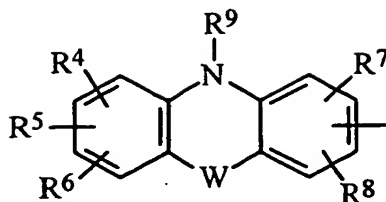
- A représentant :

- 20 - soit le radical



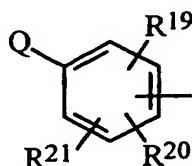
dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

- soit le radical



dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy,  
 $R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 et W n'existe pas, ou représente une liaison, -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-,  $R^{18}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- soit le radical



dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou encore Q représente un radical -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

$R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

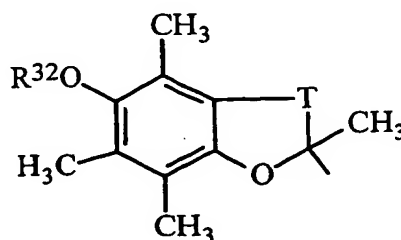
$R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>,

$R^{49}$  et  $R^{55}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
 $q$  représentant un entier de 0 à 2,

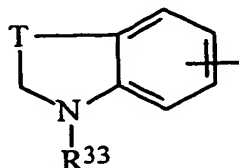
5  $R^{56}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,  
 $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,  
 $R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- soit le radical



10 dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente le radical  $-(CH_2)_2-$

- soit enfin le radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

15  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

20  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec

l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

$R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, tels que par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente le radical  $-(CH_2)-$  ;

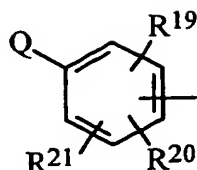
•  $\Omega$  représentant :

- soit le radical  $NR^{46}R^{47}$  dans lequel  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-COOR^{51}$  ou  $-SO_2R^{51}$  ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,

$R^{51}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou alkoxyalkyle

- soit le radical OH ;

Par ailleurs, lorsque A représente le radical

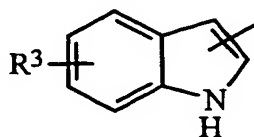


le radical Q se trouve de préférence en position para par rapport à l'hétérocycle Het.

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (I) ou leurs sels seront plus spécialement destinés à avoir une activité inhibitrice des MAO et/ou des ROS et ils seront alors de préférence tels que :

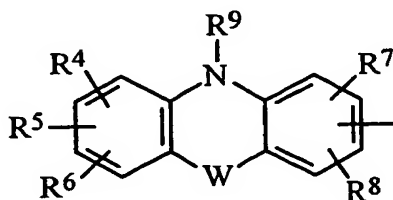
A représente

soit un radical



dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

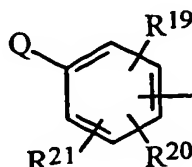
pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup>

5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

10 R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle  
15 pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

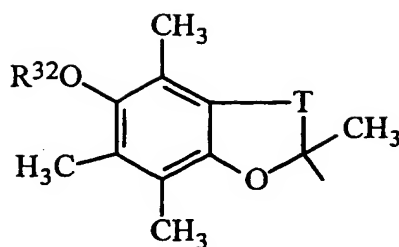
R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

20 R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

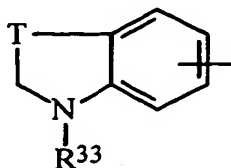
R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle  
25 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou  
30 thiomorpholine ;

soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



- 5 dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 10  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 15 ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

- 20 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cyanoalkyle,

Y représente O ou S ;



R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou  
5 plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

Z<sup>1</sup> et Z<sup>2</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,

R<sup>39</sup> et R<sup>41</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

10 R<sup>40</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

R<sup>42</sup> et R<sup>43</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle,

15 cyanoalkyle ou alkoxy,

et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,

Z<sup>3</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

20 R<sup>44</sup> et R<sup>45</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

Ω représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :

R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
25 groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-$   
30 COR<sup>51</sup>,

Z<sup>4</sup> et Z<sup>5</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,

ou R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle pouvant être par  
35 exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

5 R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

10 R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,

15 R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

20 R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,

R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,

25 R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,

30 R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

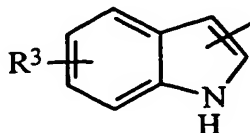
et R<sup>48</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) (ou leurs sels), lorsqu'ils seront destinés à avoir une activité inhibitrice des MAO et/ou des ROS, seront tels qu'ils répondent à l'une des sous-formules générales (I)<sub>1</sub>, (I)<sub>2</sub> et (I)<sub>4</sub> et qu'en outre :

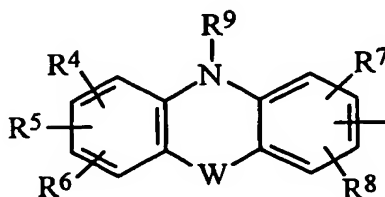
A représente

- 5 soit un radical



dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical

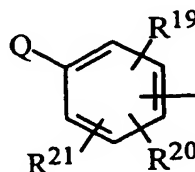


- 10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou alkoxy,

R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène,

et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

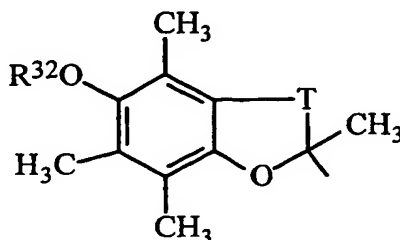
soit un radical



- 15 dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, un radical phényle substitué par un radical OH et éventuellement un ou des substituants additionnels choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, alkyle ou alkoxy, R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

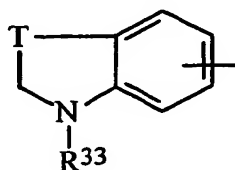
et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle ou alkoxy,  $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

soit un radical



- 5 dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

- 10  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,  
 $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro ou alkoxy,  
 15 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cyanoalkyle,

Y représente O ou S ;

- 20  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle,

arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,

5  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

$R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,

10  $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,

15  $Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux  $NR^{46}R^{47}$  ou  $OR^{48}$ , dans lesquels :

20  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué

25 par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,

$Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  ou  $-S-$ ,

30 ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de

$-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ , ledit hétérocycle pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

- R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 5 R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 10 R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ , Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-, R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le
- 15 groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,
- 20 R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>, R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle, Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,
- 25 R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>, R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 30 alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,
- et R<sup>48</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

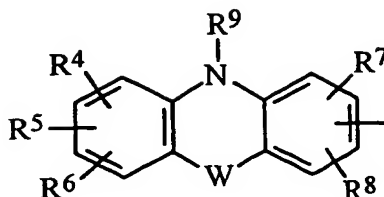
g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6.

En ce qui concerne les composés de formule générale (I) (ou leurs sels) plus  
35 spécialement destinés à avoir une activité inhibitrice des MAO et des ROS, on préférera

d'une façon générale lesdits composés comportant au moins l'une des caractéristiques suivantes :

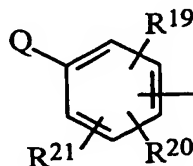
- A représente le radical

- soit le radical



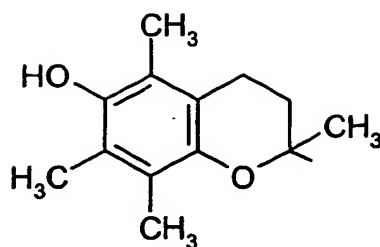
- 5 dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou alkoxy,  $R^9$  représente un atome d'hydrogène, et W n'existe pas, ou représente une liaison, -O- ou -S-,

- soit le radical

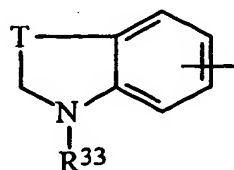


- 10 dans lequel Q représente OH, deux des radicaux  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino et le troisième représente un radical choisi parmi un atome d'hydrogène et les radicaux radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino,
- 15 ou dans lequel Q représente un radical phényle substitué par un radical OH et un ou des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, alkyle, alkoxy ou  $-NR^{10}R^{11}$  dans lequel  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- soit encore le radical



- soit enfin le radical



dans lequel T représente  $-\text{CH}_2-$  et  $\text{R}^{33}$  représente un atome d'hydrogène, un radical aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle ;

5 • B représente H ;

• n représente 0 ou 1 ;

•  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représentent tous deux H ;

•  $\Omega$  représente :

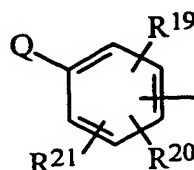
10 - de préférence : un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  tel que  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  représente le radical pipéridinyle ou le radical N-pipérazinyle éventuellement N-substitué par un radical alkyle ou dans lequel l'un de  $\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  représente H ou un radical cyanoalkyle ou hydroxyalkyle et l'autre représente H ou un radical alkyle,

- ou bien le radical OH.



En ce qui concerne les composés de formule générale (I) (ou leurs sels) plus spécialement destinés à avoir une activité inhibitrice des MAO et des ROS, on préférera tout particulièrement lesdits composés comportant au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 5 • A représente le radical



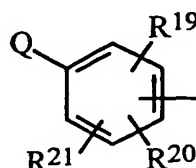
dans lequel Q représente OH, deux des radicaux R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent un radical alkyle et le troisième représente H ;

- B représente H ;
  - n représente 0 ou 1 ;
- 10 • R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent tous deux H ;
- Ω représente :
    - de préférence : un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> tel que NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> représente un radical N-pipérazinyle ou dans lequel l'un de R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représente H ou un radical cyanoalkyle et l'autre représente H ou un radical alkyle,
- 15 - ou bien le radical OH.

En particulier, les composés des exemples 1 à 30, 210, 291, 316 et 319 à 322 (parfois décrits sous forme de sels), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront préférés lorsqu'une activité inhibitrice des MAO et/ou des ROS sera recherchée en premier lieu.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront plus spécialement destinés à avoir une activité modulatrice des canaux sodiques et ils seront alors de préférence tels qu'ils correspondent aux sous-formules générales (I)<sub>1</sub> et (I)<sub>2</sub> et que :

5 A représente le radical



dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup> ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh ,  
 10 -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -OPh, -SPh , -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,  
 R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
 15 OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, cycloalkyle, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,  
 R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
 R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
 20 q représentant un entier de 0 à 2,  
 R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1  
 25 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique ;

X représente NR<sup>38</sup> ou S,

R<sup>38</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkoxyalkyle, aminoalkyle,  $-(CH_2)_g-NH-CO-R^{70}$  ou un radical aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro et d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino,

R<sup>70</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un radical alkyle ou alkoxy ;

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble pouvant éventuellement former avec l'atome de carbone qui les porte un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

Ω représente OH ou un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, dans lequel :

R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,  $-CO-NH-R^{51}$ ,  $-CO-O-R^{51}$  ou  $-SO_2-R^{72}$  ou l'un des radicaux hétéroaryle, aralkyle, aryloxyalkyle ou arylimino éventuellement substitués sur le groupe hétéroaryle ou aryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino,

R<sup>51</sup> représentant un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkoxyalkyle ou encore un radical aryle ou aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

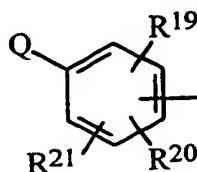
et R<sup>72</sup> représentant un radical alkyle, ou l'un des radicaux phényle ou aralkyle éventuellement substitués sur le noyau aromatique par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy ;

g représente un entier de 1 à 6 ; et enfin

n représente un entier de 0 à 6.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) (ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables) destinés à avoir une activité modulatrice des canaux sodiques correspondront aux sous-formules générales (I)<sub>1</sub> et (I)<sub>2</sub> et seront tels que :

A représente le radical



- 5 dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup> ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, ou encore Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis parmi un radical
- 10 alkyle ou alkoxy et un atome halogène,  
R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, cycloalkyle, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- 15 R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
q représentant un entier de 0 à 2,  
R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome
- 20 d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

- B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un
- 25 radical alkyle ou alkoxy, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique ;

X représente NR<sup>38</sup> ou S,

R<sup>38</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkoxyalkyle, aminoalkyle,  $-(CH_2)_8-NH-CO-R^{70}$  ou un radical aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro et d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino,  
5 R<sup>70</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un radical alkyle ou alkoxy ;

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble pouvant éventuellement former avec l'atome de carbone qui les porte un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;  
10

Ω représente le radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, dans lequel :

R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,  $-CO-NH-R^{51}$ ,  $-CO-O-R^{51}$  ou  $-SO_2-R^{72}$  ou l'un des radicaux hétéroaryle, aralkyle, aryloxyalkyle ou arylimino éventuellement substitués sur le groupe hétéroaryle ou aryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino,  
15

R<sup>51</sup> représentant un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkoxyalkyle ou encore un radical aryle ou aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,  
20

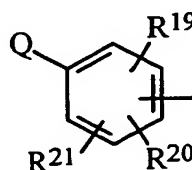
et R<sup>72</sup> représentant un radical alkyle, ou l'un des radicaux phényle ou aralkyle éventuellement substitués sur le noyau aromatique par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy ; et enfin  
25

n représente un entier de 0 à 6.

En ce qui concerne les composés de formule générale (I) (ou leurs sels) plus spécialement destinés à avoir une activité modulatrice des canaux sodiques, on préférera d'une façon générale lesdits composés de sous-formule générale (I)<sub>1</sub> ou (I)<sub>2</sub> comportant au moins l'une des caractéristiques suivantes :

5 • A représente :

- le radical



dans lequel Q représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, le groupe OH, un radical alkoxy, dialkylamino ou phényle,

et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un  
10 halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, cycloalkyle, -  
SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
alkyle ; en particulier, A représente le radical phényle éventuellement substitué par  
un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy,  
15 dialkylamino ou phényle,

R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un  
atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
q représentant un entier de 0 à 2,

R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un  
20 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy ;

- ou un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

• B représente H, alkyle, ou phényle ;

• n représente 0 ou 1 et de préférence 0 ;

• R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tels que :

25 - R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent indépendamment H, un radical alkyle, cycloalkyle et en  
particulier cyclohexyle, cycloalkylalkyle, ou encore un radical aralkyle ou  
hétéroaryalkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un

ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy ; en particulier, R<sup>1</sup> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 2 à 6 atomes de carbone, et de préférence 4 à 6 atomes de carbone, le radical cyclohexyle ou le radical indolylméthyle éventuellement substitué et R<sup>2</sup> représente H ;

- ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble forment avec l'atome de carbone qui les porte un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

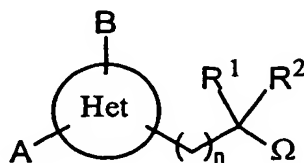
- Ω représente un radical OH ou de préférence un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> dans lequel R<sup>46</sup> représente H, un radical alkyle et en particulier isopropyle, n-pentyle ou n-hexyle, un radical cycloalkyle et en particulier cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, un radical alkylcarbonyle, un radical alkylaminocarbonyle ou encore un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkoxy, et R<sup>47</sup> représente H ;

- X représente S ou de préférence le radical NR<sup>38</sup> dans lequel R<sup>38</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle.

En particulier, les composés des exemples 1, 3, 6, 7, 9 à 11, 16, 17 et 28 à 318 (parfois décrits sous forme de sels), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront préférés lorsqu'une activité modulatrice des canaux sodiques sera recherchée en premier lieu.

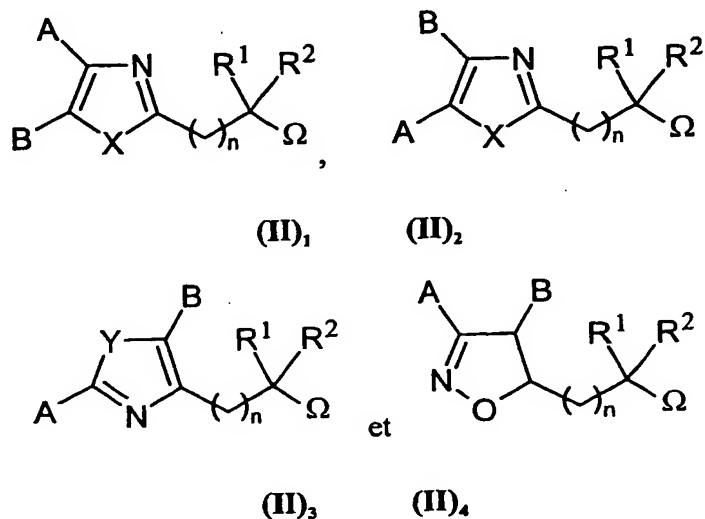
Plus préférentiellement, les composés des exemples 1, 6, 7, 11, 17, 31 à 38, 42, 43, 46 à 48, 53, 56, 57, 59 à 61, 64 à 80, 82 à 88, 92 à 95, 97, 105, 106, 108, 110, 113, 117, 118, 121 à 123, 125, 128, 130 à 139, 142 à 145, 149, 151, 152, 154, 162 à 166, 168 à 178, 181, 183 à 186, 188, 190 à 196, 198 à 206, 208 à 210, 212 à 218, 220 à 231, 233 à 250, 252 à 259, 261 à 281, 283 à 288 et 293 à 313 (parfois décrits sous forme de sels), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront préférés lorsqu'une activité modulatrice des canaux sodiques sera recherchée en premier lieu.

L'invention offre également, à titre de médicaments, les composés de formule générale (II)



(II)

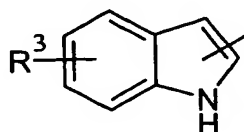
sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (II) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



dans lesquelles

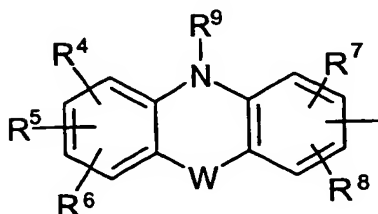
5 A représente

soit un radical



dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical

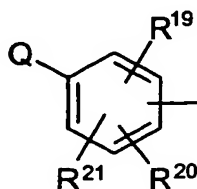


10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle



$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup>  
représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



5 dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement  
substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène,  
un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et un groupe de deux  
substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou  
encore Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical  
10 -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie  
aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle  
ou alkoxy et un atome halogène,

R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle  
15 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant  
l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle  
pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou  
thiomorpholine,

20 R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle  
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux  
alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
un radical -CO-R<sup>25</sup>,

25 R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,  
et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -  
SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

30 R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un  
hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3

hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

5  $R^{49}$  et  $R^{55}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  $q$  représentant un entier de 0 à 2,

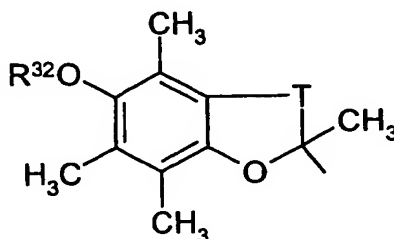
$R^{56}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

10  $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,

$R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis

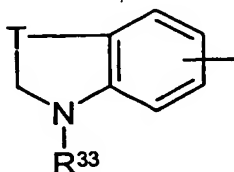
15 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

soit un radical



20 dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle  
5 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
 $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote  
10 déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou 2,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

15 X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle,  
20 cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe  
25 constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{41}-$  ou -S-,

$R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

30  $R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,

$R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle,  
35 cyanoalkyle ou alkoxy,

- et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe
- 5 composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,
- $R^{70}$  et  $R^{71}$  représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

- 10 B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle
- 15 carbocyclique,
- $Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,
- $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux  $NR^{46}R^{47}$  ou  $OR^{48}$ , dans lesquels :

- 20  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  ou  $-SO_2R^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou
- 25 pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,
- 30  $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  ou  $-S-$ ,
- ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe
- de
- $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ , ledit hétérocycle pouvant être par exemple une
- 35 azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

5 R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, ou encore un radical aryle ou aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants  
10 choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

15 Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,

R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant  
20 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,

R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,

R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
30

R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,

R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

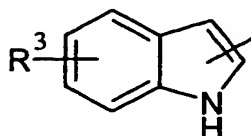
35 g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

et R<sup>48</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

étant entendu que l'une au moins des caractéristiques suivantes doit être présente :

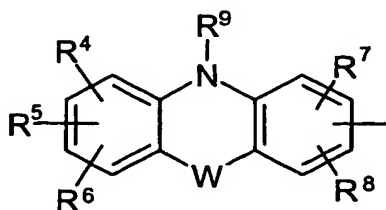
- Het est un cycle thiazole, oxazole ou isoxazoline, et

A représente un radical



5 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

ou A représente un radical

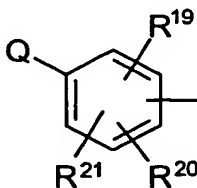


10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

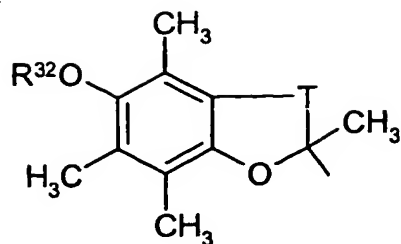
et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou A représente un radical



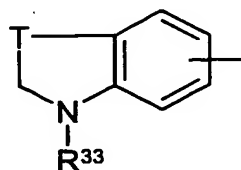
15 dans lequel Q représente OH ou Q représente un radical phényle substitué par un radical OH et un ou des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> dans lequel R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore A représente un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

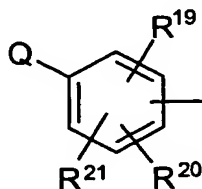
ou enfin A représente un radical



dans lequel le radical  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 5  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié  
 comptant de 1 à 6 atomes de carbone,  $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un  
 atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment,  
 un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique  
 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux  
 10 alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant,  
 indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$   
 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué  
 comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà  
 15 présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
 groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple  
 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
 et T représente un radical un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;

- Het est un cycle imidazole,

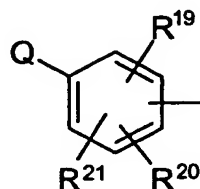
A représente un radical



20 dans lequel Q représente OH,

et  $\Omega$  représente  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{46}$  ou  $\text{R}^{47}$  représente un radical aminophényle, nitrophényle, aminophénylcarbonyle, nitrophénylcarbonyle, aminophénylalkyle ou nitrophénylalkyle ;

- A représente un radical



- 5 B représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,
- 10 et l'un de  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représente l'un des radicaux arylalkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués ;
- A représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
  - $\Omega$  représente  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  et l'un de  $\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  représente un radical alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle ;
- 15 - l'un de  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- aucun de  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  ne représente H ;
  - $n = 1$  et A représente un radical biphényle, phénoxyphényle, phénylthiophényle, phénylcarbonylphényle ou phénylsulfonylphényle ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (II).

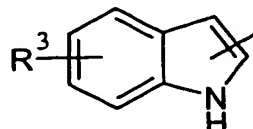


D'une façon générale, les médicaments de formule générale (II) comportant l'une des caractéristiques supplémentaires suivantes seront préférés :

i.  $n = 0$ ,

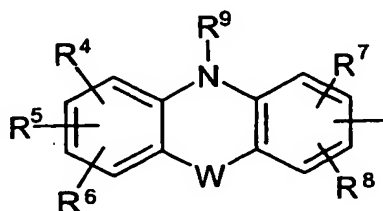
Het est un cycle oxazole, thiazole ou isoxazoline

5 A représente un radical



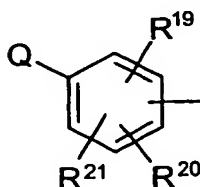
dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

ou A représente un radical



10 dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  et  $R^9$  représentent des atomes d'hydrogène et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>- dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

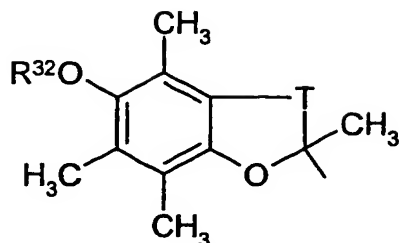
ou A représente un radical



dans lequel Q représente OH et deux des radicaux  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent des radicaux alkyle,

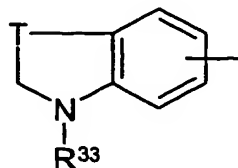
15 ou dans lequel Q représente un radical phényle substitué par un radical OH et un ou des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> dans lequel  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore A représente un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et T représente  $-(CH_2)_2-$ ,

ou enfin A représente un radical



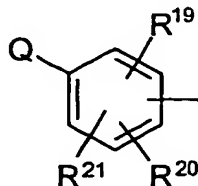
- 5 dans lequel T représente le radical  $-CH_2-$  et le radical  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$ ,  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, et  $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

B représente H,

- 10  $R^1$  et  $R^2$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et  $\Omega$  représente un radical  $NR^{46}R^{47}$  dans lequel l'un de  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représente un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; ou

ii.  $n = 0$ ,

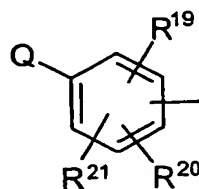
- 15 A représente un radical



dans lequel Q représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-OR^{22}$  ou  $-SR^{22}$  dans lequel  $R^{22}$  représente un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

- $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, un radical  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro,  $-SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  $NR^{27}R^{28}$ ,  $R^{26}$  représentant un radical alkyle,
- 5  $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R^{49}$  et  $R^{55}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
- $q$  représentant un entier de 0 à 2,
- 10  $R^{56}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,
- et l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ou bien aucun de  $R^1$  et  $R^2$  ne représente un atome d'hydrogène ; ou enfin
- iii.  $n = 1$ ,
- 15 A représente un radical biphényle ou cyclohexylphényle,
- B représente un atome d'hydrogène,
- $R^1$  et  $R^2$  représentent chacun un atome d'hydrogène,
- et  $\Omega$  représente un radical  $NR^{46}R^{47}$  dans lequel  $R^{46}$  représente un radical  $-COOR^{51}$ ,  $R^{51}$  représentant un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou alkoxyalkyle et
- 20  $R^{47}$  représentant un atome d'hydrogène.

Dans le cas i., on préférera en outre que A représente un radical



dans lequel Q représente OH et deux des radicaux  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent des radicaux alkyle.

Dans les cas ii. et iii., on préférera en outre que Het représente un cycle imidazole.

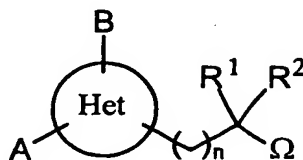
- 25 De préférence, les médicaments de formule générale (II) seront choisis parmi les composés décrits (parfois sous forme de sels) dans les exemples 1 à 16, 17 à 35, 52, 57, 61, 80, 82, 83, 85 à 87, 90, 94, 113, 115, 123, 127, 130, 132, 134, 138, 139, 147, 152, 154, 161, 164, 169, 171 à 173, 176 à 180, 203, 237 à 239, 243 à 247, 249, 251, 255, 258

à 262, 264 à 271, 273 à 275 et 277 à 322, ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Plus préférentiellement, les médicaments de formule générale (II) seront choisis parmi les composés décrits (parfois sous forme de sels) dans les exemples 1, 3, 6, 7, 11, 17, 24, 26 à 35, 57, 61, 82, 83, 85 à 87, 94, 113, 123, 130, 132, 134, 138, 139, 152, 154, 164, 169, 171 à 173, 176 à 178, 203, 237 à 239, 243 à 247, 249, 255, 258, 259, 261, 262, 264 à 271, 273 à 275, 277 à 281, 283 à 288 et 293 à 313 ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

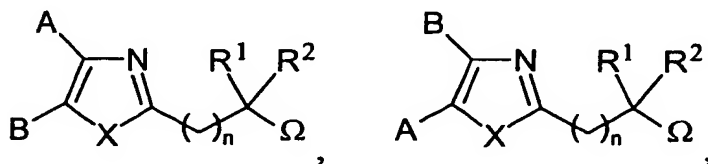
Par ailleurs, les mêmes préférences que celles indiquées pour les composés de formule générale (I) sont par ailleurs applicables par analogie aux composés de formule générale (II).

L'invention concerne aussi, à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (III)



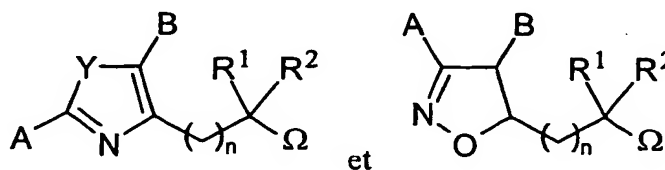
(III)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (III) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



(III)<sub>1</sub>

(III)<sub>2</sub>



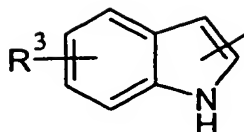
(III)<sub>3</sub>

(III)<sub>4</sub>

dans lesquelles

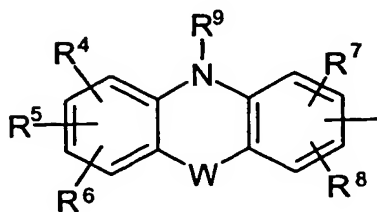
A représente

soit un radical



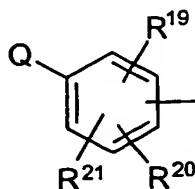
5 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical



15 dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou encore Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical

-COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,

R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
5 ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou  
10 thiomorpholine,

R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
15 un radical -CO-R<sup>25</sup>,

R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,

et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

20 R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires  
25 étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,

30 q représentant un entier de 0 à 2,

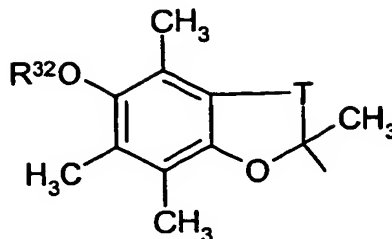
R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
35 ou bien R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle

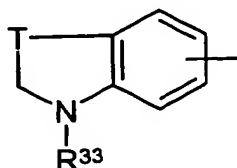
pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

soit un radical



- 5 dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

- 10  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

- 15  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple  
20 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,

$R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

$R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

$R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,

$R^{70}$  et  $R^{71}$  représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,



$Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

R<sup>44</sup> et R<sup>45</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :

- 5 R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Z<sup>4</sup>R<sup>50</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COOR<sup>51</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CONHR<sup>51</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>51</sup>, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyl, arylimino, aralkylcarbonyl, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou  
10 pyridinylcarbonyl, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyl, arylimino, aralkylcarbonyl, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>5</sup>R<sup>50</sup> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>,
- 15 Z<sup>4</sup> et Z<sup>5</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,  
ou R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe de composé  
-CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle pouvant être par exemple une  
20 azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,  
R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,
- 25 R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, ou encore un radical aryle ou  
30 aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,  
R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>7</sup>R<sup>60</sup> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>61</sup>,  
Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,

R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
 5 groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,

R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,

R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,

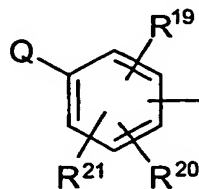
R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

20 g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

et R<sup>48</sup> représente un radical cyanoalkyle ;

étant entendu que l'une au moins des caractéristiques suivantes doit être présente :

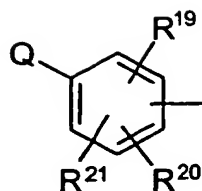
— lorsque A représente un radical



25 dans lequel Q représente OH,

Ω ne représente pas un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> dans lequel R<sup>46</sup> ou R<sup>47</sup> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> dans lequel R<sup>46</sup> ou R<sup>47</sup> représente un radical aminophényle, nitrophényle, aminophénylcarbonyle, nitrophénylcarbonyle, aminophénylalkyle ou nitrophénylalkyle ;

- A représente un radical



B représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et

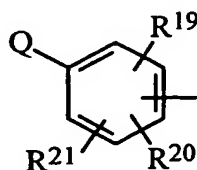
et l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente l'un des radicaux arylalkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués ;

- A représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- 10 -  $\Omega$  représente  $NR^{46}R^{47}$  et l'un de  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représente un radical alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle ;
- l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- aucun de  $R^1$  et  $R^2$  ne représente H ;
- $n = 1$  et A représente un radical biphenyle, phénoxyphényle, phénylthiophényle, phénylcarbonylphényle ou phénylsulfonylphényle ;
- 15

ou les sels de composés de formule générale (III).

Selon l'une des variantes préférées de l'invention, les composés de formule générale (III) seront à la fois des inhibiteurs de ROS et de MAO et inclueront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 20 • A représentant le radical :



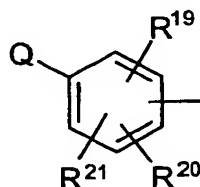
dans lequel Q représente OH, deux des radicaux  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino et le troisième représente un radical choisi parmi un atome d'hydrogène et les radicaux radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino ;

- n représentant 0 ou 1 ;
- $R^1$  et  $R^2$  représentant tous deux H ;
- $\Omega$  représentant OH ou le radical  $NR^{46}R^{47}$  dans lequel l'un de  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représente un radical cyanoalkyle et l'autre représente H ou alkyle ou encore dans lequel  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $R^{53}$  et  $R^{54}$  étant tels que définis dans la formule générale (III).

Selon une autre variante préférée de l'invention, les composés de formule générale (III) seront des modulateurs de canaux sodiques et inclueront au choix l'une des deux caractéristiques suivantes :

– n = 0,

A représente un radical



dans lequel Q représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-OR^{22}$  ou  $-SR^{22}$  dans lequel  $R^{22}$  représente un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,

$R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, un radical  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro,  $-SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  $NR^{27}R^{28}$ ,

$R^{26}$  représentant un radical alkyle,

$R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- $R^{49}$  et  $R^{55}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
q représentant un entier de 0 à 2,  
 $R^{56}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un  
5 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,  
et l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ou bien  
aucun de  $R^1$  et  $R^2$  ne représente un atome d'hydrogène ; ou enfin
- $n = 1$ ,  
A représente un radical biphényle ou cyclohexylphényle,  
10 B représente un atome d'hydrogène,  
 $R^1$  et  $R^2$  représentent chacun un atome d'hydrogène,  
et  $\Omega$  représente un radical  $NR^{46}R^{47}$  dans lequel  $R^{46}$  représente un radical  $-COOR^{51}$ ,  
 $R^{51}$  représentant un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou alkoxyalkyle et  
 $R^{47}$  représentant un atome d'hydrogène.
- 15 Plus préférentiellement, les composés de formule générale (III) modulateurs de canaux sodiques seront tels que Het représente un cycle imidazole (c'est-à-dire qu'ils correspondront à l'une des formules générale (III)<sub>1</sub> ou (III)<sub>2</sub> dans lesquelles X représente un radical  $NR^{38}$  dans lequel  $R^{38}$  est tel que défini précédemment).
- D'une façon générale, les composés de formule générale (III) seront de préférence  
20 choisis parmi les composés décrits (parfois sous forme de sels) dans les exemples 1 à 7, 9, 10, 24, 26 à 35, 52, 57, 61, 80, 82, 83, 85 à 87, 90, 94, 113, 115, 123, 127, 130, 132, 134, 138, 139, 147, 152, 154, 161, 164, 169, 171 à 173, 176 à 180, 203, 237 à 239, 243 à 247, 249, 251, 255, 258 à 262, 264 à 271, 273 à 275 et 277 à 322, ou les sels de ces composés.
- 25 Plus préférentiellement, les composés de formule générale (III) seront choisis parmi les composés décrits (parfois sous forme de sels) dans les exemples 1, 3, 6, 7, 24, 26 à 35, 57, 61, 82, 83, 85 à 87, 94, 113, 123, 130, 132, 134, 138, 139, 152, 154, 164, 169, 171 à 173, 176 à 178, 203, 237 à 239, 243 à 247, 249, 255, 258, 259, 261, 262, 264 à 271, 273 à 275, 277 à 281, 283 à 288 et 293 à 313 ou les sels de ces composés.
- 30 Les mêmes préférences que celles indiquées pour les composés de formule générale (I) et (II) sont par ailleurs applicables par analogie aux composés de formule générale (III).

Dans certains cas, les composés selon la présente invention (i.e. les composés de formule générale (I), (II) ou (III)) peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention  
5 inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de  
10 principe actif, un composé de formule générale (II) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (II), ainsi que l'utilisation des composés de formule générale (II) pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique et/ou les monoamine oxydases.

L'invention concerne de plus, à titre de médicaments, les composés de formule générale  
15 (III) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de même des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (III) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (III), ainsi que l'utilisation des composés de formule générale (III) pour préparer un médicament destiné à inhiber la peroxydation lipidique et/ou les  
20 monoamine oxydases.

En particulier, les composés de formule générale (I), (II) ou (III) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'un des désordres ou l'une des maladies suivantes : la maladie de Parkinson, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la schizophrénie, les  
25 dépressions, les psychoses.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate,  
30 pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des  
35 poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires.

Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

- 5 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.
- 10 L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

- Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par  
15 les procédés décrits ci-dessous.

## **PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE L'INVENTION :**

### **Généralités**

- Les préparations des composés de l'invention qui répondent aux formules générales (I), (II) ou (III) dans lesquels  $\Omega$  représente OH sont effectuées de façon analogue à celles  
20 décrites dans la demande de brevet PCT WO 99/09829 et la demande de brevet européen EP 432 740.

En ce qui concerne les composés de l'invention qui répondent aux formules générales (I), (II) et (III) et dans lesquels Het est un cycle imidazole, l'homme du métier pourra aussi utilement consulter la demande de brevet PCT WO 99/64401.

- 25 Les préparations des autres composés de l'invention qui répondent aux formules générales (I), (II) et (III) sont effectuées de façon analogue à celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934 (*cf. en particulier en pages 39 à 45 de ce document les synthèses des intermédiaires de formules générales (XXV) et (XXVIII)*) ou selon les procédures décrites ci-après.

## Préparation des composés de formule générale (I)

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par les 7 voies synthétiques illustrées ci-dessous (schéma 1) à partir des intermédiaires de formule générale (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) et (X) dans lesquelles A, B,  $\Omega$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , Het et n sont tels que définis ci-dessus, L est un groupe partant comme par exemple un halogène, Alk est un radical alkyle, Gp est un groupe protecteur pour une fonction amine, par exemple un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), et Gp' un groupe protecteur pour une fonction alcool, par exemple un groupe de type benzyle, acétate ou encore silyle comme le *tert*-butyldiméthylsilyle, et enfin  $\Lambda$  représente une liaison ou un radical  $-(CH_2)_x-$ ,  $-\text{CO}-(CH_2)_x-$ ,  $-(CH_2)_y\text{-O-}$  ou  $-\text{C}(=\text{NH})-$ . Bien entendu, l'homme du métier pourra choisir d'utiliser d'autres groupes protecteurs Gp et Gp' parmi ceux qu'il connaît, et notamment ceux cités dans : *Protective groups in organic synthesis*, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991).

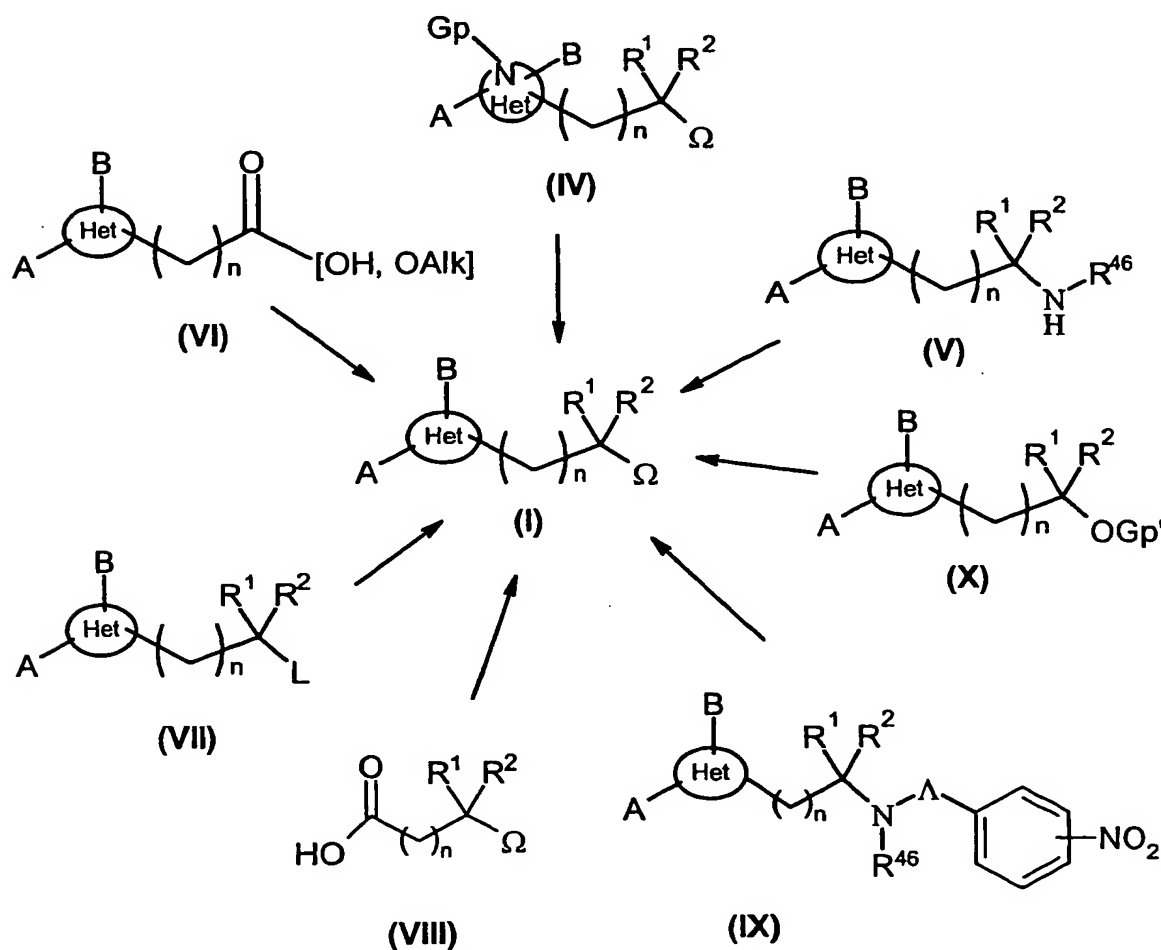


Schéma 1



**Voie 1 :** Het est imidazole et  $\Omega$  est  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  mais pas un radical de type carbamate

Les amines et les carboxamides de formule générale (I), schéma 2, dans laquelle A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ ,  $\text{R}^{47}$ , Het et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparés par déprotection par exemple, dans le cas où Gp représente SEM, avec du fluorure de *tert*-butylammonium (TBAF) dans du THF, de l'amine de formule générale (IV) pour libérer l'amine de l'hétérocycle du composé de formule générale (I). Les amines protégées de formule générale (IV) sont accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 et *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901 et plus particulièrement dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

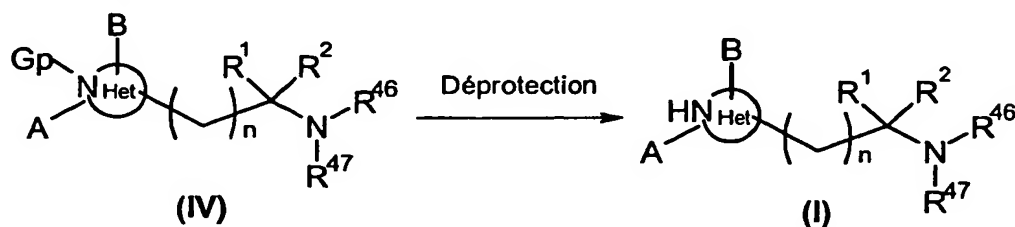


Schéma 2

**Voie 2 :** Het est imidazole, oxazole ou thiazole et  $\Omega$  est  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Les amines et les carboxamides de formule générale (I), schéma 3, dans lesquelles A, B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{46}$ , Het, g, k et n sont tels que définis ci-dessus,  $\Delta$  représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, arylalkyle, aryle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle et  $\Delta'$  représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, arylalkyle ou aryle lorsque g ou k ne représente pas 0, ou  $\Delta'$  représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, arylalkyle ou un radical aryle de préférence désactivé (c'est-à-dire un radical aryle substitué par un groupe attracteur d'électrons comme par exemple un groupe nitro ou cyano) lorsque g ou k représente 0, sont préparés par condensation des amines de formule générale (V) avec les acides carboxyliques (ou les chlorures d'acide correspondants) de formule générale (XIII) dans les conditions classiques de la synthèse peptidique, avec les aldéhydes de formule générale (XII) en présence d'un agent réducteur comme le triacétoxyborohydrure de sodium ou le borohydrure de sodium, dans un alcool aliphatique inférieur comme le méthanol et éventuellement en présence de tamis moléculaires, ou avec les dérivés halogénés (Hal = atome halogène) de formule générale (XI). En particulier, lorsque  $\Delta$  représente un radical allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle, les composés de formule générale (V) sont convertis en les composés de formule générale (I)

correspondants par réaction avec les dérivés halogénés de formule générale (XI) dans un solvant comme l'acétonitrile, le dichlorométhane ou l'acétone et en présence d'une base comme par exemple la triéthylamine ou le carbonate de potassium à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les dérivés de formule générale (V) sont notamment accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *Biorg. and Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 915 et *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1901, et plus particulièrement dans la demande de brevet WO 98/58934. Lorsque  $R^{46} = H$ , les composés de formule générale (V) peuvent être préparés, par exemple, selon un protocole décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 (en utilisant l'acide aminé adéquat à la place du N-Boc-sarcosinamide).

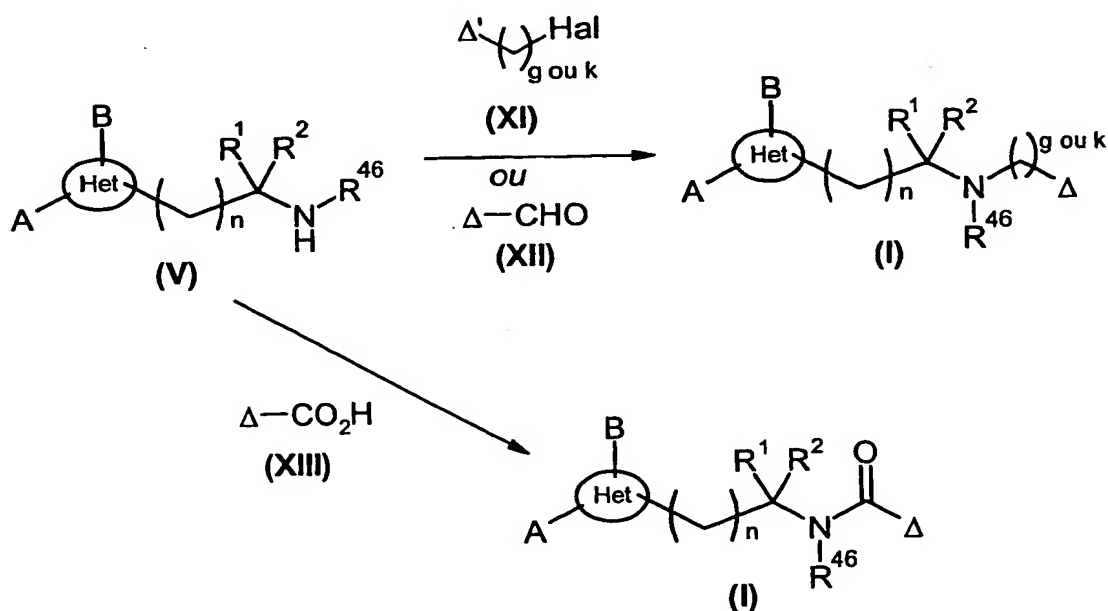


Schéma 3

Dans le cas particulier où  $R^{47}$  représente un radical cycloalkyle, les amines de formule générale (I), schéma 3bis, dans laquelle A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, Het et n sont tels que définis ci-dessus et i représente un entier de 0 à 4 sont préparés par condensation des amines de formule générale (V) avec les cycloalkylcétones de formule générale (XIV) en présence d'un agent réducteur comme le triacétoxyborohydrure de sodium ou le borohydrure de sodium dans un alcool aliphatique inférieur comme le méthanol et éventuellement en présence de tamis moléculaires à température ambiante.

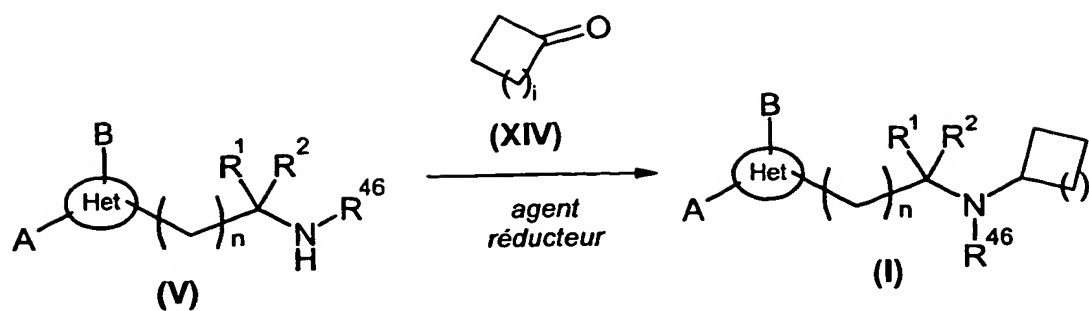


Schéma 3bis

Les sulfonamides de formule générale (I), schéma 3ter, dans laquelle A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, Het et n sont tels que définis ci-dessus, R<sup>47</sup> représente un radical -SO<sub>2</sub>-Δ et Δ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou arylalkyle, sont préparés par condensation des amines de formule générale (V) avec les sulfochlorures de formule générale (XV) dans des conditions classiques, par exemple dans un solvant comme le diméthylformamide à température ambiante.

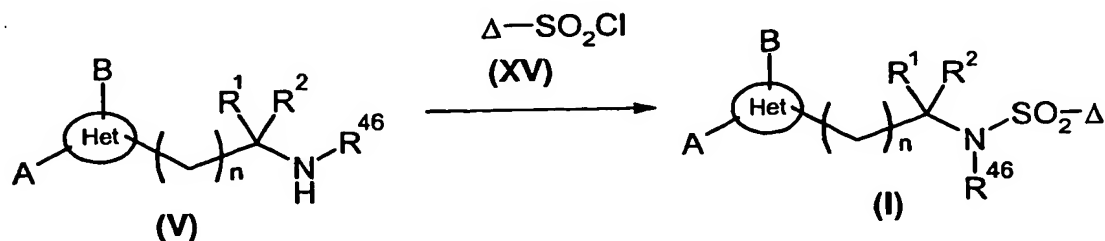


Schéma 3ter

Les urées de formule générale (I), schéma 3quater, dans laquelle A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, Het et n sont tels que définis ci-dessus, R<sup>47</sup> représente un radical -CO-NH-Δ et Δ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou arylalkyle, sont préparés par réaction des amines de formule générale (V) avec les isocyanates de formule générale (XVI) dans un solvant inerte comme le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane.

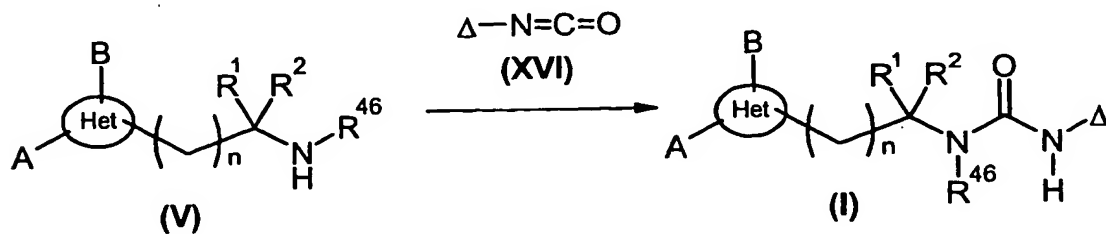


Schéma 3quater

**Voie 3 :** Het est oxazole ou thiazole, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tous deux H et Ω est OH.

Les dérivés alcooliques de formule générale (I), schéma 4, dans lesquels A, B, Het et n sont tels que définis ci-dessus et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont des atomes d'hydrogène sont obtenus par réduction des acides ou esters de formule générale (VI) (accessibles par une voie générale de synthèse décrite dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 237-245 et la demande de brevet PCT WO 99/09829). Cette réduction peut, par exemple, être effectuée par action d'hydrure de bore ou de lithium aluminium ou encore d'hydrure de diisobutylaluminium dans un solvant polaire aprotique comme le tétrahydrofuranne.

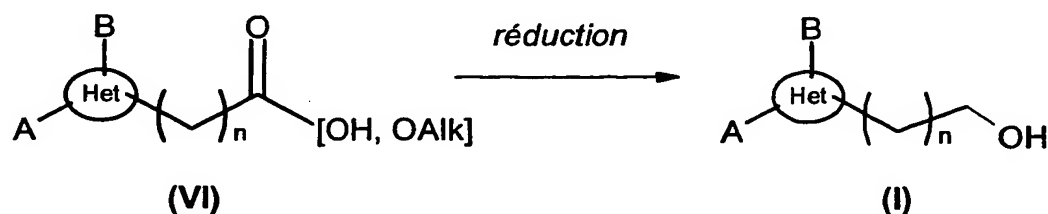


Schéma 4

**Voie 4 :** Het est oxazole ou thiazole et Ω est NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>.

Les amines de formule générale (I), schéma 5, dans lesquelles A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, Het, et n sont tels que définis ci-dessus, sont préparées par condensation des amines primaires ou secondaires de formule générale (XVI) avec les composés de formule générale (VII) (dans lesquels L représente de préférence un atome halogène Hal, mais peut aussi représenter un groupe mésylate ou tosylate) selon une voie générale de synthèse décrite dans *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 237-245 et la demande de brevet PCT WO 99/09829 ou le brevet US 4,123,529. Cette voie de synthèse peut en particulier être employée lorsque R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons. La réaction a typiquement lieu dans un solvant anhydre (par exemple le diméthylformamide, le dichlorométhane, le tétrahydrofuranne ou l'acétone) en présence d'une base (par exemple Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en présence de triéthylamine), et de préférence en chauffant.

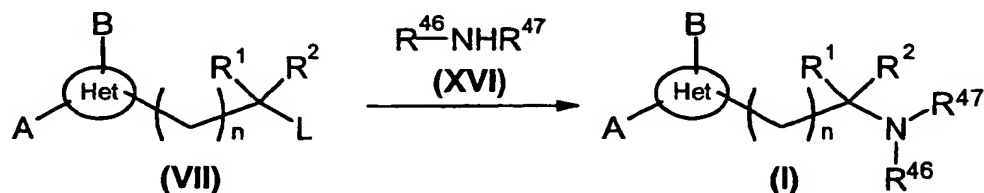


Schéma 5

**Voie 5 :** Het est imidazole et  $\Omega$  est un radical de type carbamate

Lorsque  $\Omega$  est un radical de type carbamate, les acides de formule générale (VIII) peuvent être cyclisés sous forme de dérivés d'imidazoles de formule générale (I), schéma 6, par ajout de carbonate de césium suivi d'une condensation avec une  $\alpha$ -halogénocétone de formule A-CO-CH(B)-[Br, Cl] suivie de l'addition d'un large excès d'acétate d'ammonium (par exemple 15 ou 20 équivalents par équivalent d'acide de formule générale (VIII)). Cette réaction s'effectue de préférence dans un mélange de xylènes et en chauffant (on peut aussi, le cas échéant, éliminer simultanément l'eau formée au cours de la réaction).

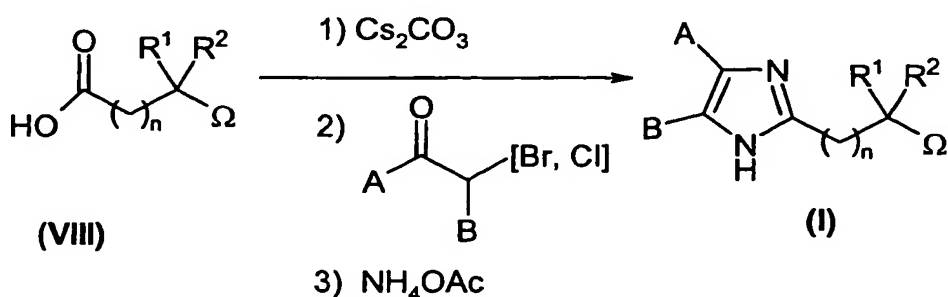


Schéma 6

**Voie 6 :** Het est imidazole, oxazole ou thiazole et  $\Omega$  est  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$

Lorsque  $\Omega$  est un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{47}$  est un radical comprenant une terminaison du type aminophénylène, alkylaminophénylène ou dialkylaminophénylène, les composés de formule générale (I), dans laquelle A, B, Het, n,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^{46}$  sont tels que définis ci-dessus et  $\Lambda$  représente une liaison ou un radical  $-(\text{CH}_2)_x-$ ,  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-$ ,  $-(\text{CH}_2)_y-\text{O}-$  ou  $-\text{C}(=\text{NH})-$ , x et y étant des entiers de 0 à 6, peuvent être obtenus, schéma 7, par réduction du composé de formule générale (IX), par exemple par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur du type palladium sur charbon dans un solvant comme par exemple le méthanol, l'éthanol, le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne. La réduction de la fonction nitro peut aussi être effectuée, par exemple, en chauffant le produit dans un solvant approprié tel que l'acétate d'éthyle avec un peu d'éthanol en présence de  $\text{SnCl}_2$  (*J. Heterocyclic Chem.* (1987), 24, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* (1984), 25 (8), 839-842) ou en présence de  $\text{SnCl}_2 / \text{Zn}$  (*Synthesis*. (1996), 9, 1076-1078), à l'aide de  $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$  (*Synth. Com.* (1995) 25 (23), 3799-3803) dans un solvant tel que l'éthanol, ou alors en utilisant du Ni Raney additionné d'hydrate d'hydrazine (*Monatshefte für Chemie*, (1995), 126, 725-732), ou encore à l'aide d'indium dans un mélange d'éthanol et de chlorure d'ammonium à reflux (*Synlett* (1998) 9, 1028).

Lorsque  $R^{47}$  est un radical du type aminophénylène, alkylaminophénylène ou dialkylaminophénylène (Alk et Alk' sont des radicaux alkyle identiques ou différents), le composé de formule générale (IX) est réduit pour conduire au dérivé aniline de formule générale (I) et éventuellement mono- ou di-alkylé selon des réactions classiques connues de l'homme du métier. La mono-alkylation est réalisée par amination réductrice avec un aldéhyde ou par une substitution nucléophile par réaction avec un équivalent d'halogénoalkyle Alk-Hal. Une deuxième alkylation peut ensuite être réalisée le cas échéant au moyen d'un halogénoalkyle Alk'-Hal.

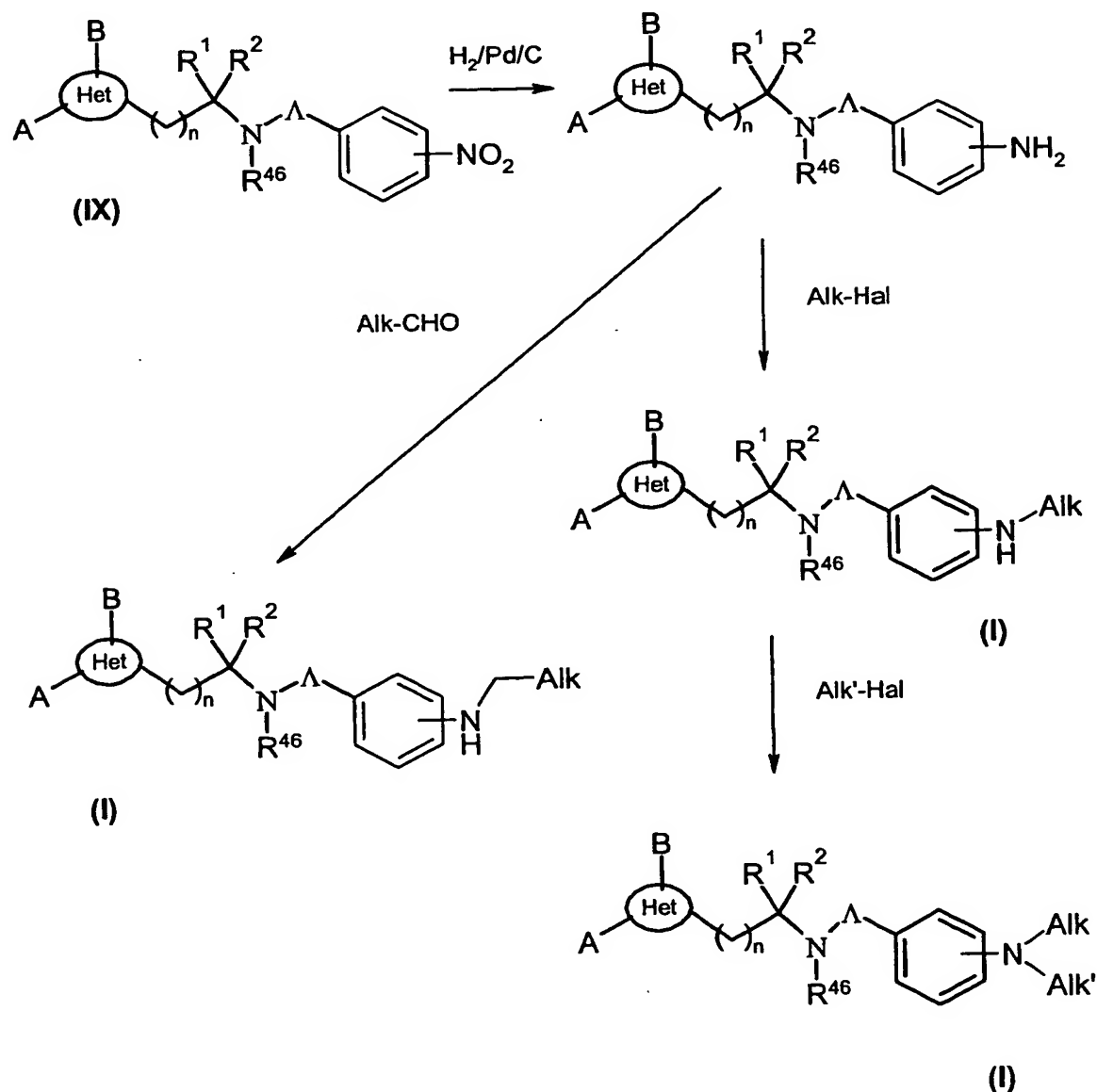


Schéma 7

Dans le cas particulier où  $Alk = Alk' = -CH_3$  et où  $\Lambda$  ne représente pas  $-CH_2-$ , le dérivé nitro de formule générale (IX) sera traité par des quantités adéquates de

paraformaldéhyde sous un flux d'hydrogène dans un solvant comme l'éthanol et en présence d'un catalyseur du type palladium sur charbon (schéma 7bis).

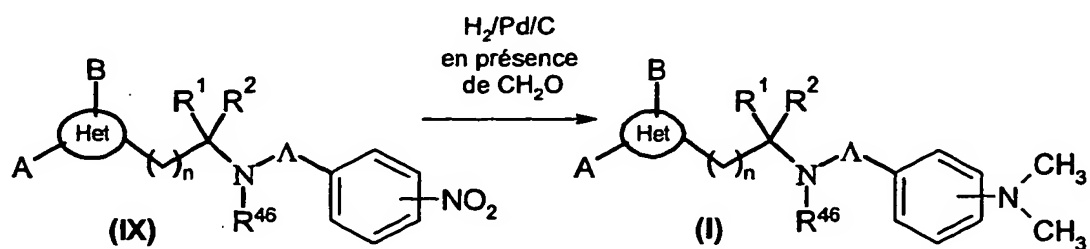


Schéma 7bis

**Voie 7 :** Het est imidazole, oxazole ou thiazole et Ω est OH

Cette voie peut être utilisée lorsque Ω est OH. Contrairement à la voie 3, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent ne pas être un atome d'hydrogène. Dans ce cas, les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus, schéma 8, par déprotection de l'alcool protégé de formule générale (X).

Dans le cas où Gp' est un groupe protecteur de type silyle, la déprotection pourra être faite, par exemple, par addition de fluorure de tétra-*tert*-butylammonium dans un solvant comme le tétrahydrofuranne. Dans le cas où Gp' est un groupe protecteur de type benzyle, la déprotection sera faite par hydrogénation dans un solvant comme par exemple le méthanol, l'éthanol, le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne. Dans le cas où Gp' est un groupe protecteur de type acétate, la déprotection pourra être effectuée, par exemple, à l'aide de carbonate de sodium ou de potassium dans un solvant alcoolique comme le méthanol. Pour les autres cas, l'homme du métier consultera utilement le document suivant : *Protective groups in organic synthesis*, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991).

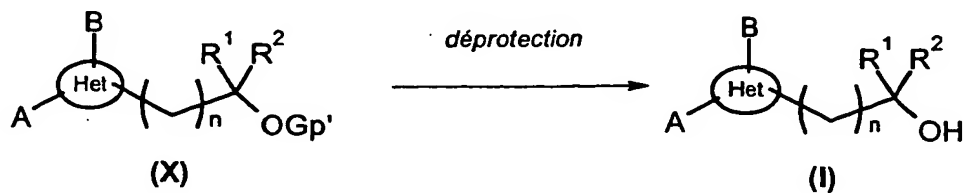


Schéma 8

## Préparation des intermédiaires de synthèse

### Préparation des imidazoles et thiazoles de formule générale (V)

#### Schéma général

Le dérivé cétonique non commercial de formule générale (V.i) dans laquelle A et B sont  
 5 tels que définis dans la formule générale (I) est converti, schéma 3.1, en l' $\alpha$ -bromo-  
 cétone correspondante de formule générale (V.ii) par réaction avec un agent de  
 bromation tel que  $\text{CuBr}_2$  (*J. Org. Chem.* (1964), 29, 3459), du brome (*J. Het. Chem.*  
 (1988), 25, 337), du N-bromosuccinimide (*J. Amer. Chem. Soc.* (1980), 102, 2838) en  
 présence d'acide acétique dans un solvant comme l'acétate d'éthyle ou le  
 10 dichlorométhane, HBr ou  $\text{Br}_2$  dans de l'éther ou de l'acide acétique (*Biorg. Med. Chem.*  
*Lett.* (1996), 6(3), 253-258 ; *J. Med. Chem.* (1988), 31(10), 1910-1918) ou encore à  
 l'aide d'une résine de bromation (*J. Macromol. Sci. Chem.* (1977), A11, (3) 507-514).  
 Dans le cas particulier où A est un radical p-diméthylaminophényle, il est possible  
 d'utiliser le mode opératoire figurant dans la publication *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39  
 15 (28), 4987. L'amine de formule générale (V) est ensuite obtenue selon les procédures  
 représentées dans les schémas 3.2 (imidazoles) et 3.3 (thiazoles) ci-après.

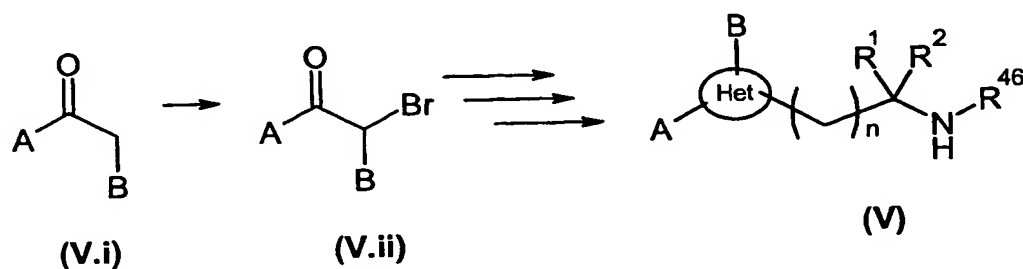


Schéma 3.1

Alternativement à la synthèse présentée dans le schéma 3.1, l'homme du métier pourra, le cas échéant, utiliser une  $\alpha$ -chloro-cétone au lieu d'une  $\alpha$ -bromo-cétone.

#### Obtention des imidazoles de formule générale (V)

20 L'acide de formule générale (V.iii), dans laquelle Gp représente un groupe protecteur pour une fonction amine, par exemple un groupe protecteur de type carbamate, est traité, schéma 3.2, avec  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol. Au sel de césium récupéré est ajoutée l' $\alpha$ -halogéno-cétone de formule générale (V.ii) dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide. Le cétoester intermédiaire cyclise par



chauffage à reflux dans du xylène (mélange d'isomères) en présence d'un large excès d'acétate d'ammonium (15 ou 20 équivalents par exemple) pour donner le dérivé d'imidazole de formule générale (V.iv) (l'eau formée étant éventuellement éliminée en cours de réaction).

- 5 Dans le cas où  $R^{38}$  n'est pas H, la fonction amine du cycle imidazole du composé de formule générale (V.iv) est substituée par réaction avec le dérivé halogéné  $R^{38}$ -Hal (Hal = atome halogène) ; la fonction amine protégée est ensuite déprotégée dans des conditions classiques (par exemple : acide trifluoroacétique ou HCl dans un solvant organique lorsqu'il s'agit d'un groupe protecteur de type carbamate, ou encore
- 10 hydrogénation en présence de palladium sur charbon lorsque le groupe protecteur est un carbamate de benzyle).

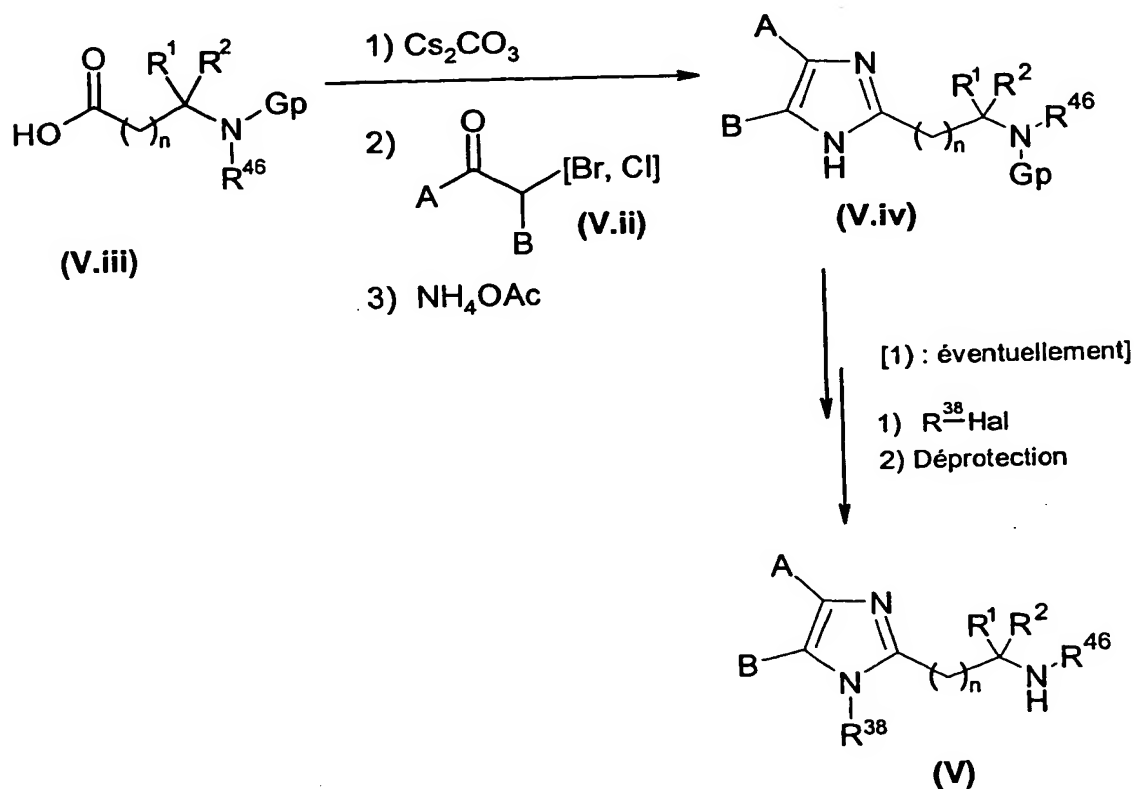


Schéma 3.2

Obtention des thiazoles de formule générale (V) destinés à la préparation de composés de formules générales (I)<sub>1</sub>:

- 15 Le thiocarboxamide de formule générale (V.v), dans laquelle Gp représente un groupe protecteur pour une fonction amine, par exemple un groupe protecteur de type carbamate, obtenu par exemple par réaction du carboxamide correspondant avec le

- réactif de Lawesson, est mis à réagir avec l' $\alpha$ -bromo-cétone de formule générale (V.ii) selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Org. Chem.*, (1995), 60, 5638-5642). La fonction amine protégée est ensuite déprotégée dans des conditions classiques en milieu acide fort (par exemple : acide trifluoroacétique ou HCl dans un solvant organique lorsqu'il s'agit d'un groupe protecteur de type carbamate), libérant l'amine de formule générale (V).

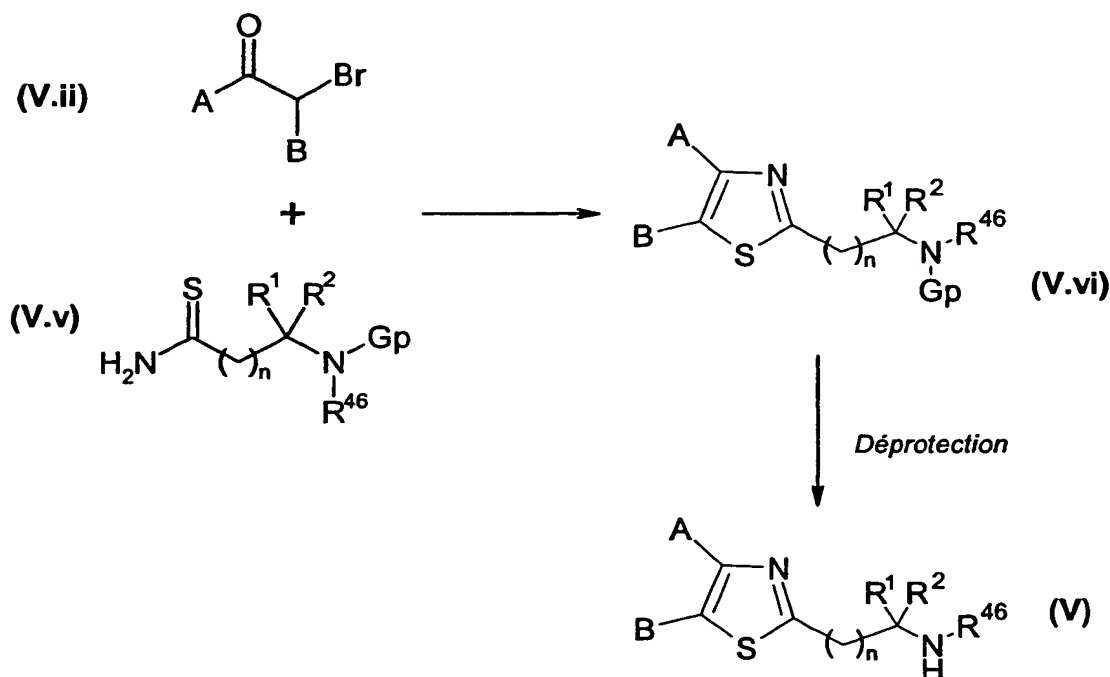


Schéma 3.3

Obtention des thiazoles de formule générale (V) destinés à la préparation de composés de formule générale (I)<sub>3</sub>:

- Ces composés sont obtenus selon une méthode résumée dans le schéma 3.4 ci-dessous.
- 10 Le carboxamide de formule générale (VII.ii) est d'abord traité par le réactif de Lawesson puis le thiocarboxamide obtenu est mis à réagir avec le dérivé halogéné de formule générale (V.vii) (cf. *Biorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(3), 253-258 ; *J. Med. Chem.* (1988), 31(10), 1910-1918 ; *Tetrahedron Lett.*, (1993), 34 (28), 4481-4484 ; ou *J. Med. Chem.* (1974), 17, 369-371 ; ou encore *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* (Engl Transl) (1980) 29, 1830-1833). L'amine protégée de formule générale (V.viii) ainsi obtenue est ensuite déprotégée dans des conditions classiques pour l'homme du métier (par exemple : acide trifluoroacétique ou HCl dans un solvant organique lorsque Gp est un groupe protecteur de type carbamate).
- 15

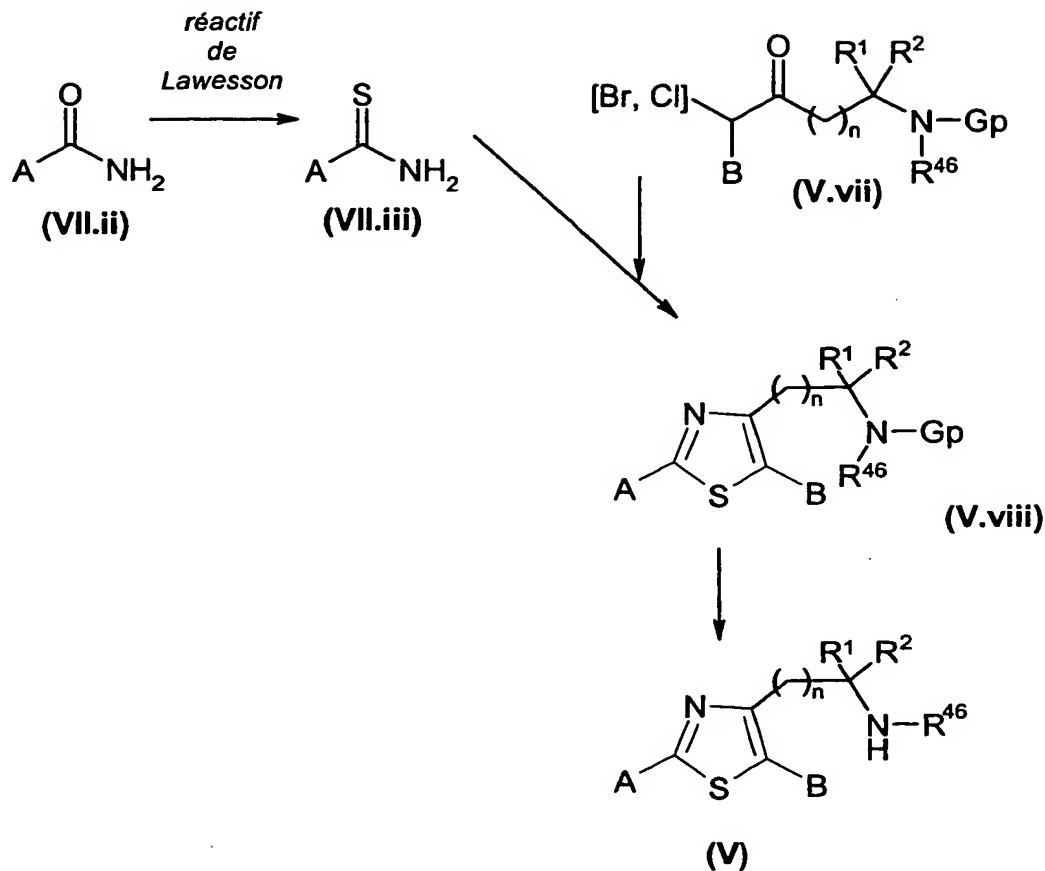


Schéma 3.4

Obtention des oxazoles de formule générale (V) destinés à la préparation de composés de formule générale (I)<sub>1</sub>:

Ces composés sont obtenus selon une méthode résumée dans le schéma 3.5 ci-dessous. Le carboxamide de formule générale (VII.ii) est mis à réagir avec le dérivé halogéné de formule générale (V.vii). L'amine protégée de formule générale (V.ix) ainsi obtenue est ensuite déprotégée dans des conditions classiques pour l'homme du métier pour donner le composé de formule générale (V) (par exemple : acide trifluoroacétique ou HCl dans un solvant organique lorsque Gp est un groupe protecteur de type carbamate).

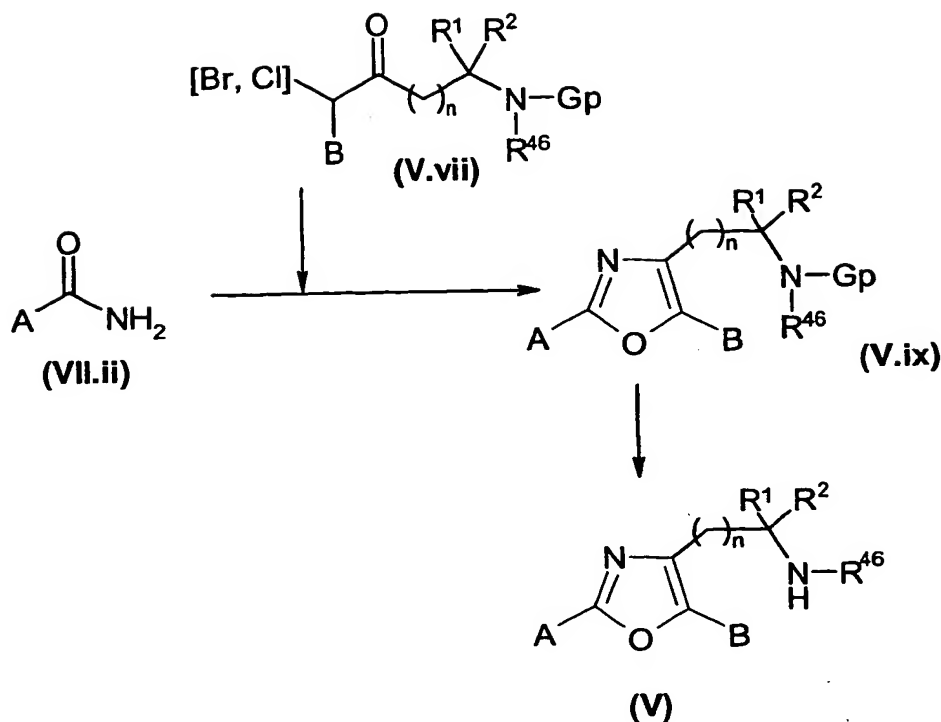


Schéma 3.5

Préparation des dérivés cétoniques de formule générale (V.i) et de certains dérivés α-bromocétoniques de formule générale (V.ii)

Les dérivés cétoniques de formule générale (V.i) non commerciaux ou leurs homologues α-bromocétoniques sont accessibles à partir de méthodes de la littérature.

5 En particulier :

- ♦ lorsque  $\text{A}$  représente un radical indolinyle, les composés de formule générale (V.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Med. Chem.* (1986), **29**, (6), 1009-1015 ou *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1992), **24**, 3401-3406 ;

10 Alternativement, les composés de formule générale (V.ii) dans lesquels  $\text{A}$  représente un radical indolinyle peuvent être synthétisés selon un protocole légèrement modifié par rapport à celui décrit dans *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* (1992), **24**, 3401-3406 résumé dans le schéma 3.6 ci-après (voir aussi les exemples) :

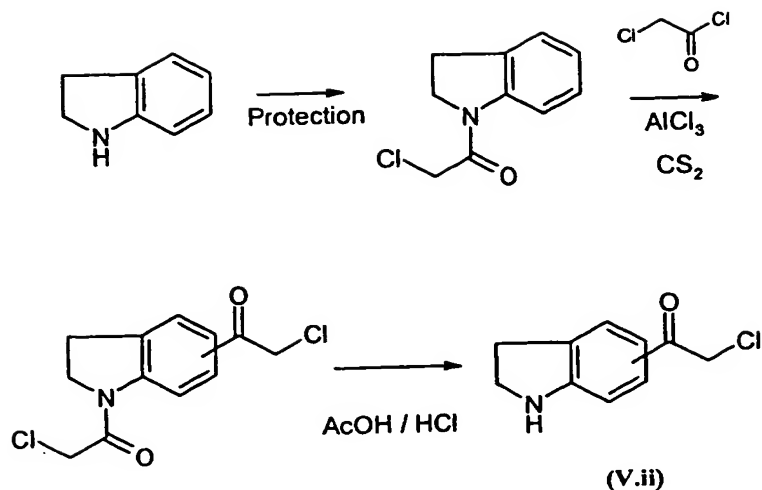


Schéma 3.6

- ♦ lorsque A représente un radical phénylaminophényle, les composés de formule générale (V.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *Chem. Commun.*, (1998), 15, (6) 1509-1510 .
  - ♦ lorsque A représente un radical du type 4-(4-hydroxyphényl)-phényle, les composés de formule générale (V.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Org. Chem.*, (1994), 59, (16) 4482-4489.
  - ♦ lorsque A représente un radical carbazolyte, les composés de formule générale (V.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Org. Chem.*, (1951), 16, 1198.
- Alternativement, les composés de formule générale (V.ii) dans lesquels A représente un radical carbazolyte peuvent être synthétisés selon un protocole résumé dans le schéma 3.7 ci-après (voir aussi les exemples) :

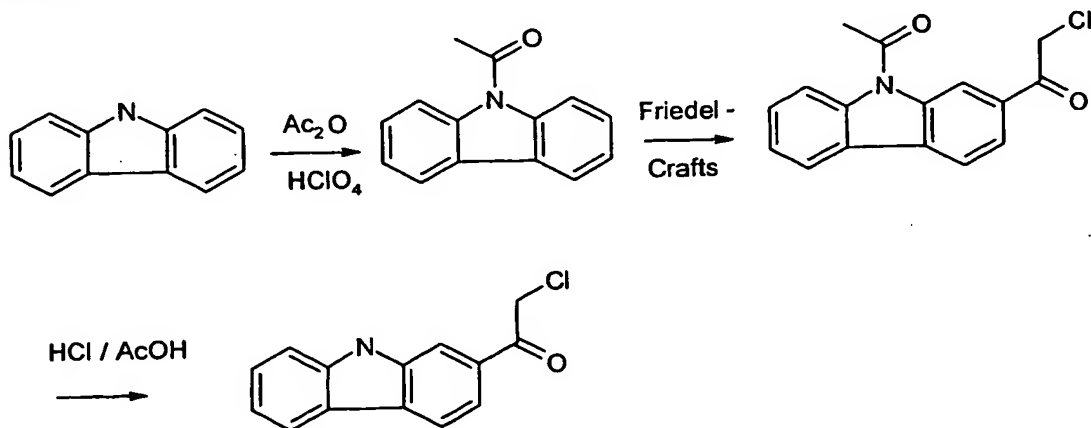


Schéma 3.7

- ◆ lorsque A représente un radical phénothiazine, les intermédiaires de formule générale (V.i) et (V.ii) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature : *J. Heterocyclic. Chem.* (1978), 15, 175-176 et *Arzneimittel Forschung* (1962), 12, 48.

- 5 Alternativement, les intermédiaires de formule générale (V.ii) dans lesquels A représente un radical phénothiazine peuvent être préparés selon un protocole légèrement modifié par rapport à celui décrit dans *Arzneimittel Forschung* (1962), 12, 48, lequel est résumé dans le schéma 3.8 ci-après (voir aussi les exemples). Lors
- 10 de la dernière étape du procédé, l'hydrolyse avec HCl est accompagnée d'un échange d'halogène et permet d'obtenir la chlorocétone de formule (V.ii).

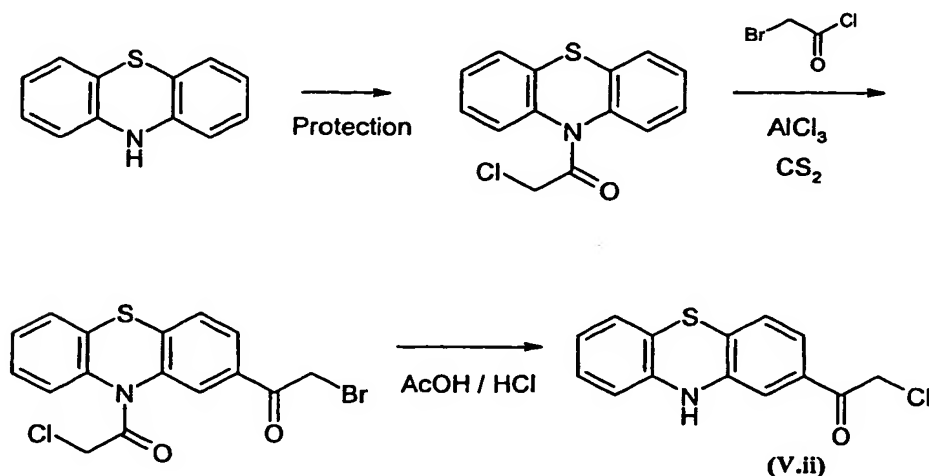


Schéma 3.8

- ◆ lorsque A représente un radical benzopyrane ou benzofuranne, les intermédiaires de formule générale (V.i) et (V.ii) sont accessibles par les méthodes illustrées dans le schéma 3.9 ci après.

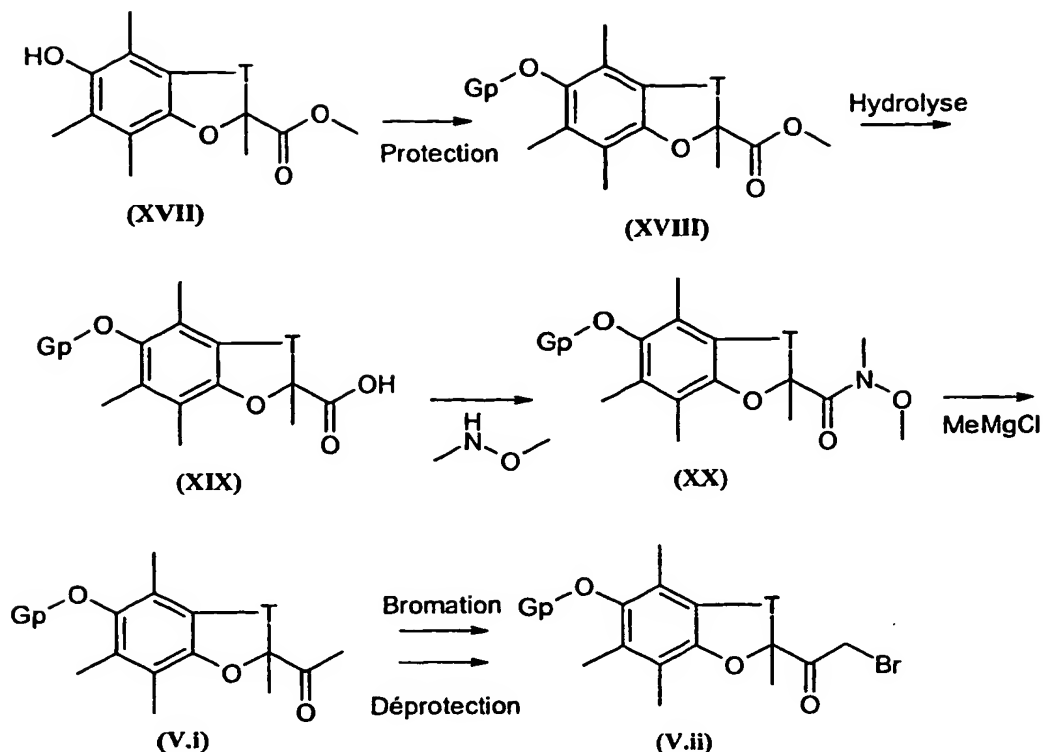


Schéma 3.9

Les composés de formule générale (V.i) et (V.ii), schéma 3.9, dans laquelle T est tel que défini ci-dessus et Gp = groupe protecteur, sont préparés à partir de l'ester de formule générale (XVII). Les acides de formule générale (XVII) sont soumis à un couplage avec la N,O-diméthylhydroxylamine (*Syn. Commun.* (1995), 25, (8), 1255 ; *Tetrahedron Lett.* (1999), 40, (3), 411-414) dans un solvant comme le

5 diméthylformamide ou le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine avec du dicyclohexylcarbodiimide ou du chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de l'hydroxybenzotriazole, pour conduire aux intermédiaires de formule générale (XVIII). La protection de la

10 fonction phénol sous forme de dérivé benzylé ou *tert*-butyldiméthylsilylé ou par d'autres groupes protecteurs (Gp) connus de l'homme du métier est alors effectuée pour conduire aux composés de formule générale (XX). Les composés de formule générale (V.i) sont préparés à partir des composés de formule générale (XX) par une réaction de substitution avec un réactif de Grignard, MeMgCl (*J. Het. Chem.* (1990), 27, 1709-1712).. Les bromoacétophénones de formule générale (V.ii) sont

15 maintenant accessibles à partir de l'acétophénone (V.i) dans des conditions précédemment décrites.

Alternativement, le composé de formule générale (V.ii) peut être préparé selon un procédé en 3 étapes seulement dans lequel la protection du groupe hydroxy n'est pas nécessaire (cf. schéma 3.10- voir aussi les exemples). Dans ce procédé, la bromation dans la dernière étape du composé de formule générale (V.i) pour donner le composé de formule générale (V.ii) sera de préférence effectuée selon *J. Am. Chem. Soc.* (1999), 121, 24.

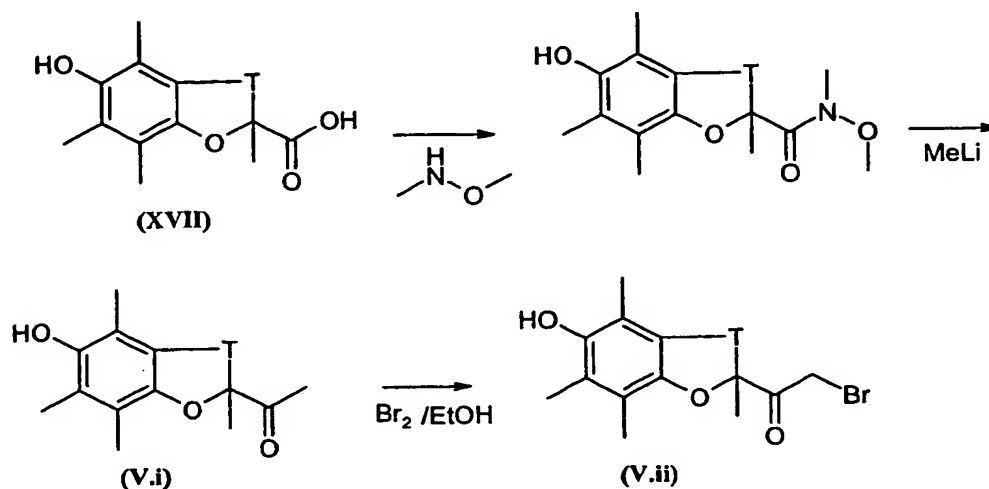


Schéma 3.10

Préparation des dérivés acides de formule générale (V.iii)

Les dérivés acides de formule générale (V.iii) peuvent être obtenus, schéma 3.11, directement par réaction de l'acide aminé commercial de formule générale (V.vi) avec des composés de type (ar)alkylchloroformates ou di(ar)alkylcarbonates ( $\Delta$  représente un radical alkyle ou benzyle) dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

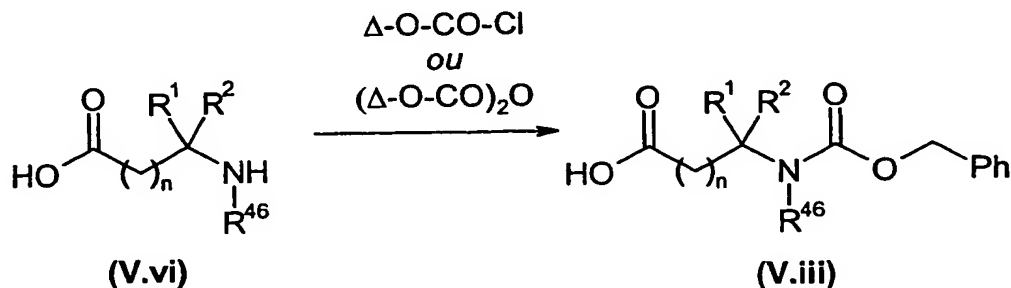


Schéma 3.11



Préparation des composés de formule générale (V.v)

Les thiocarboxamides de formule générale (V.v) peuvent être obtenus en trois étapes à partir des composés de formule générale (V.vi) comme indiqué dans le schéma 3.12 ci-dessous. La fonction amine de l'aminoacide de formule générale (V.vi) est d'abord protégée dans des conditions classiques avec tBu-O-CO-Cl ou (tBu-O-CO)<sub>2</sub>O (ou d'autres groupes protecteurs connus de l'homme du métier), puis l'intermédiaire obtenu est converti en son amide correspondant par des méthodes décrites dans la littérature (cf. par exemple, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998), 20, 3479-3484 ou la demande de brevet PCT WO 99/09829). Enfin, le carboxamide est converti en thiocarboxamide de formule générale (V.v) par réaction avec le réactif de Lawesson dans un solvant comme le dioxane ou le tétrahydrofurane à une température de préférence comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange.

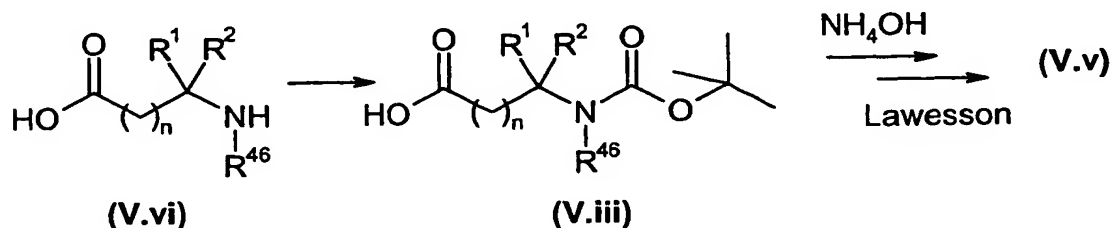


Schéma 3.12

**Préparation des acides de formule générale (VI)**

Préparation des acides dérivés de thiazoles de formule générale (VI)

15 Les acides de formule générale (VI) dérivés de thiazoles peuvent être préparés selon des procédures représentées dans le schéma 4.1 ci-dessous.

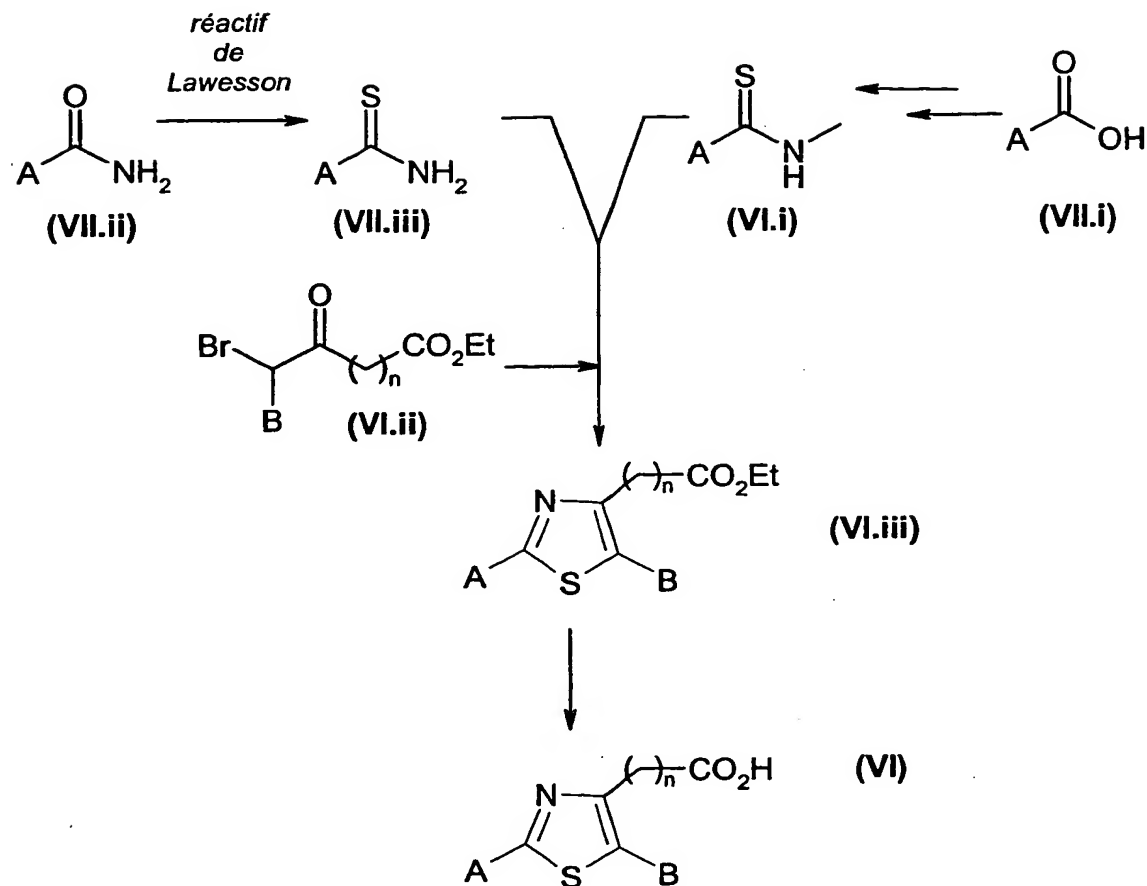


Schéma 4.1

Les carboxamides de formule générale (VII.ii) sont traités dans des conditions classiques par le réactif de Lawesson pour donner le thiocarboxamide de formule générale (VII.iii). Alternativement, l'acide de formule générale (VII.i) est activé par action de 1,1'-carbonyldiimidazole puis traité par de la méthylamine dans un solvant polaire aprotique comme par exemple le tétrahydrofuranne. Le carboxamide

5 Le carboxamide intermédiaire obtenu est converti en le thiocarboxamide de formule générale (VI.i) à l'aide du réactif de Lawesson. Le thiocarboxamide de formule générale (VII.iii) ou (VI.i) est ensuite mis à réagir avec le composé de formule générale (VI.ii), par exemple en chauffant à reflux dans un solvant comme le benzène, le dioxane ou le

10 diméthylformamide. L'ester de formule générale (VI.iii) obtenu peut ensuite être saponifié par action d'une base comme par exemple la potasse en milieu alcoolique ou LiOH dans du tétrahydrofuranne pour donner l'acide de formule générale (VI).

Préparation des acides dérivés d'oxazoles de formule générale (VI)

Les acides de formule générale (VI) dérivés d'oxazoles peuvent être préparés selon une procédure représentée dans le schéma 4.2 ci-dessous.

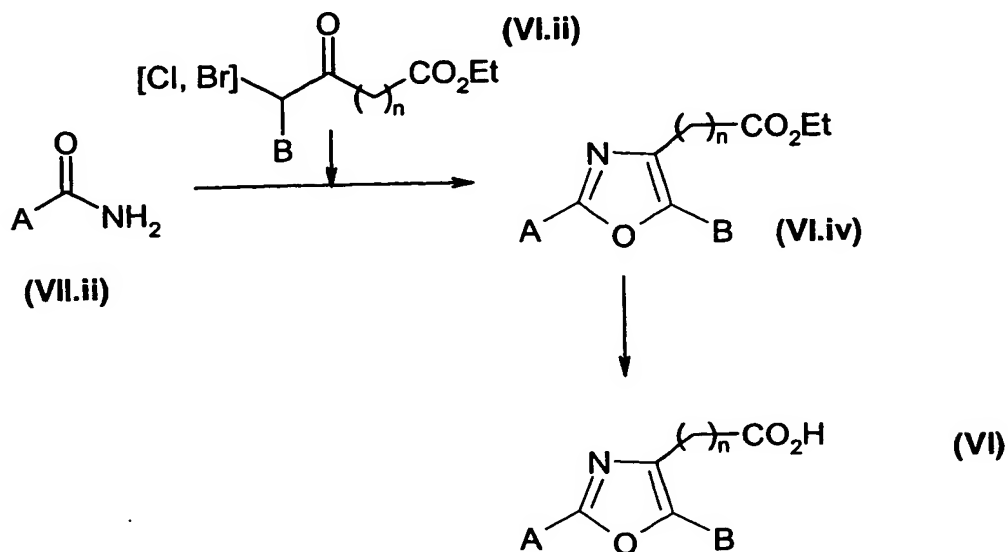


Schéma 4.2

5 Les carboxamides de formule générale (VII.ii) sont mis à réagir avec le composé de formule générale (VI.ii) en chauffant, par exemple à reflux, en l'absence ou en la présence d'un solvant comme le diméthylformamide. L'ester de formule générale (VI.iv) obtenu peut ensuite être saponifié par action d'une base comme par exemple la potasse en milieu alcoolique ou LiOH dans du tétrahydrofurane pour donner l'acide de formule générale (VI).

10 Préparation des acides dérivés d'isoxazolines de formule générale (VI)

Les acides dérivés d'isoxazolines de formule générale (VI), utiles à la préparation de composés de formule générale (I)<sub>4</sub>, peuvent être préparés selon une procédure représentée dans le schéma 4.3 ci-après.

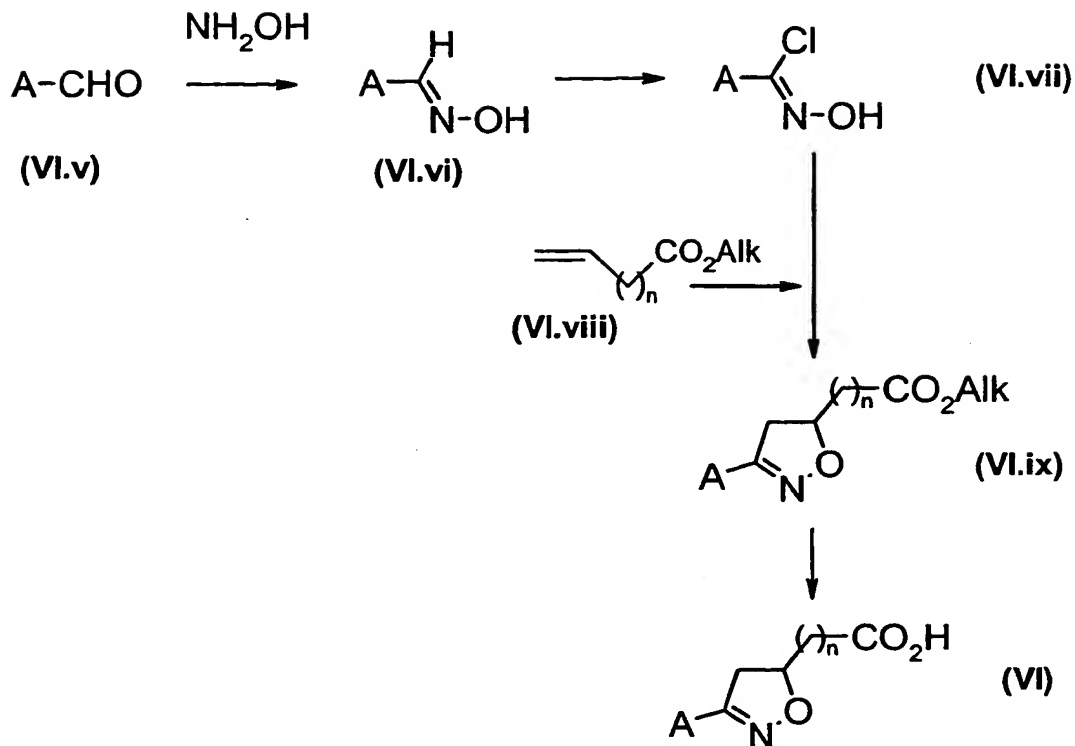


Schéma 4.3

Les acides de formule générale (VI) dérivés d'isoxazoline peuvent être préparés comme suit : les aldéhydes commerciaux de formule générale (VI.v) sont mis à réagir avec le chlorhydrate d'hydroxylamine. L'oxime de formule générale (VI.vi) ainsi obtenu est activé sous forme de chlorure d'oxime, de formule générale (VI.vii), par réaction avec le N-chlorosuccinimide dans le DMF avant de réagir avec les esters de formule générale (VI.viii) (dans laquelle Alk représente un radical alkyle) pour conduire aux dérivés isoxazoline selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*Tetrahedron Lett.*, 1996, 37 (26), 4455 ; *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 50-60 et 2064-2084). La saponification des isoxazoline de formule générale (VI.ix) est ensuite effectuée classiquement (par exemple par action de KOH dans un solvant alcoolique ou LiOH dans un solvant comme le tétrahydrofuranne) pour donner le dérivé acide de formule générale (VI).

Les esters insaturés non commerciaux de formule générale (VI.x) peuvent être préparés selon des méthodes décrites dans la littérature (*J. Med. Chem.*, 1987, 30, 193 ; *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 5017).

## Préparation des thiazoles et oxazoles de formule générale (VII)

### Schéma général

Les acides de formule générale (VII.i), schéma 5.1, sont convertis en les carboxamides correspondants de formule générale (VII.ii) par des méthodes décrites dans la littérature (cf. par exemple, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998), **20**, 3479-3484 ou la demande de brevet PCT WO 99/09829). Les composés de formule générale (VII) peuvent ensuite obtenus classiquement selon les procédures représentées dans les schémas 5.2 et 5.3 (thiazoles) et le schéma 5.4 (oxazoles) ci-après.

Cette voie de synthèse est utile pour préparer ensuite des composés répondant aux sous-formules générales (I)<sub>1</sub> et (I)<sub>3</sub>.

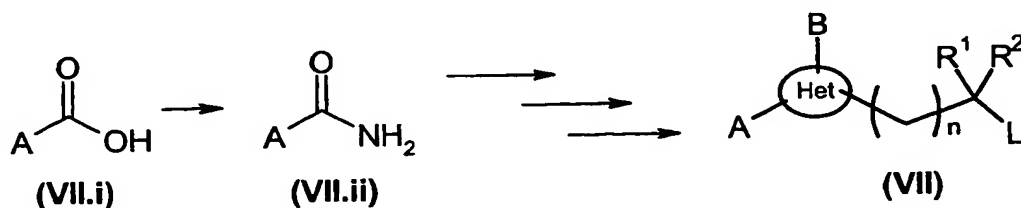


Schéma 5.1

### Obtention des thiazoles de formule générale (VII)

Lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent tous deux H, les thiazoles de formule générale (VII) destinés à la préparation de composés de formule générale (I)<sub>3</sub> peuvent être préparés selon la méthode résumée dans le schéma 5.2. Le carboxamide de formule générale (VII.ii) est converti en le thiocarboxamide correspondant de formule générale (VII.iii) en présence de réactif de Lawesson dans un solvant comme le dioxane ou le benzène à une température de préférence comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange. Le thiocarboxamide de formule générale (VII.iii) est ensuite traité avec l' $\alpha$ -halogénocétoester de formule générale (VII.iv) dans laquelle Alk représente un radical alkyle (par exemple méthyle, éthyle ou *tert*-butyle), pour donner l'ester de formule générale (VII.v), lequel est réduit en l'alcool correspondant de formule générale (VII.vi), par exemple par action d'hydruure de lithium aluminium ou d'hydruure de diisobutylaluminium dans un solvant comme le tétrahydrofurane. Ce dernier peut alors être converti en un dérivé halogéné de formule générale (VII) selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, dans le cas d'un dérivé bromé (L = Br), par réaction avec CBr<sub>4</sub> en présence de triphénylphosphine dans du dichlorométhane à température ambiante.

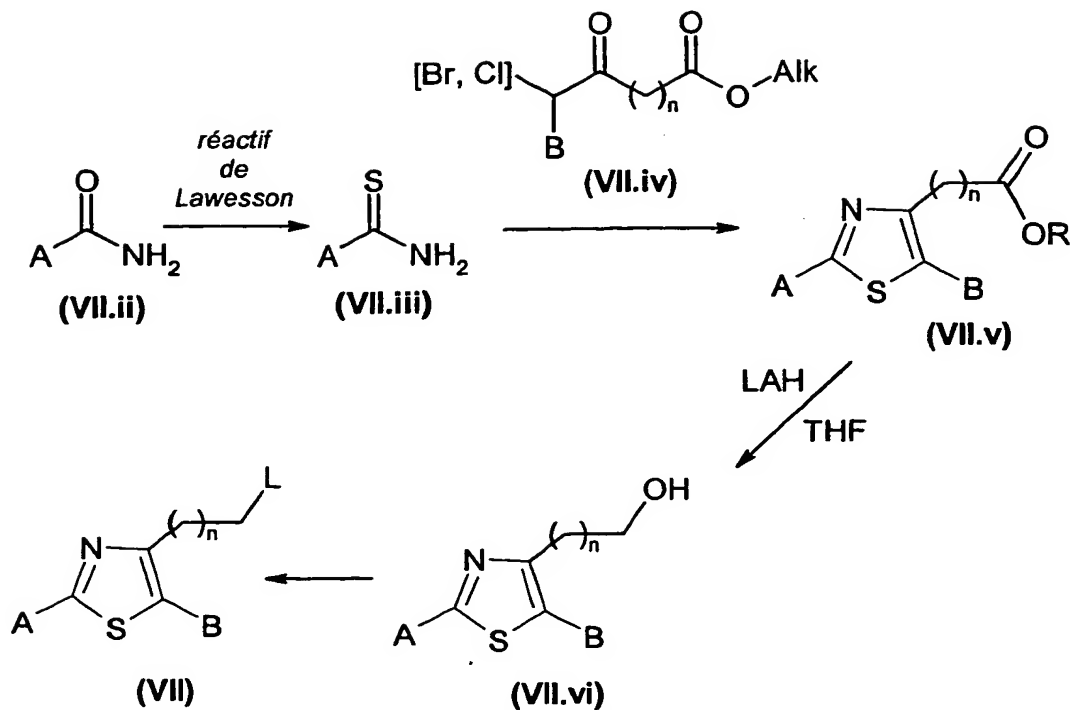


Schéma 5.2

Les thiazoles de formule générale (VII) destinés à la préparation de composés de formule générale (I)<sub>1</sub> peuvent être préparés selon la méthode résumée dans le schéma 5.3. Le dérivé cyano de formule générale (VII.vii) dans laquelle Gp' est un groupe protecteur pour une fonction alcool (par exemple un groupe benzyle ou acétate) est converti en le thiocarboxamide correspondant de formule générale (VII.viii) par action de H<sub>2</sub>S dans un solvant comme l'éthanol en présence de triéthanolamine à une température de préférence comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange. Le thiocarboxamide de formule générale (VII.viii) est ensuite traité avec l'α-halogénocétone de formule générale (VII.ix) pour donner le composé de formule générale (VII.x), lequel est déprotégé pour donner l'alcool correspondant de formule générale (VII.xi) selon des méthodes connues de l'homme du métier (par exemple lorsque Gp' est un groupe protecteur de type acétate, celui-ci est retiré *in situ* par action d'une solution de carbonate de sodium aqueuse). Ce dernier peut alors être converti en un dérivé halogéné de formule générale (VII) selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, dans le cas d'un dérivé bromé (L = Br), par réaction avec CBr<sub>4</sub> en présence de triphénylphosphine dans du dichlorométhane à température ambiante.

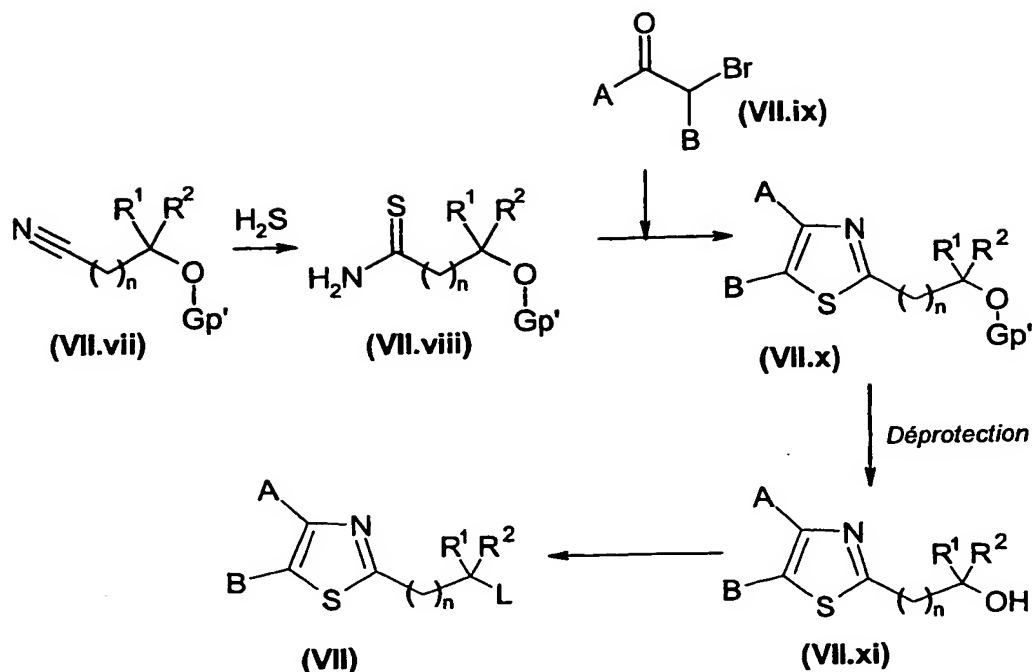


Schéma 5.3

Obtention des oxazoles de formule générale (VII)

Lorsque  $R^1$  et  $R^2$  représentent tous deux H, les oxazoles de formule générale (VII) destinés à la préparation de composés de formule générale (I), peuvent être préparés selon la méthode résumée dans le schéma 5.4. Le carboxamide de formule générale (VII.ii) est traité avec l'α-halogénocétoester de formule générale (VII.iv) dans laquelle Alk représente un radical alkyle (par exemple méthyle, éthyle ou *tert*-butyle), pour donner l'ester / l'acide de formule générale (VII.xii). Ce dernier est réduit en l'alcool correspondant de formule générale (VII.xiii), par exemple par action d'hydru

5

10

de lithium et d'aluminium ou d'hydru

de diisobutylaluminium dans un solvant comme le tétrahydrofuranne lorsque l'on part de l'ester ou par action de diborane dans le tétrahydrofuranne lorsque l'on part de l'acide. Ce dernier peut alors être converti en un dérivé halogéné de formule générale (VII) selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, dans le cas d'un dérivé bromé ( $L = Br$ ), par réaction avec  $CBr_4$  en présence de triphénylphosphine dans du dichlorométhane à température ambiante.

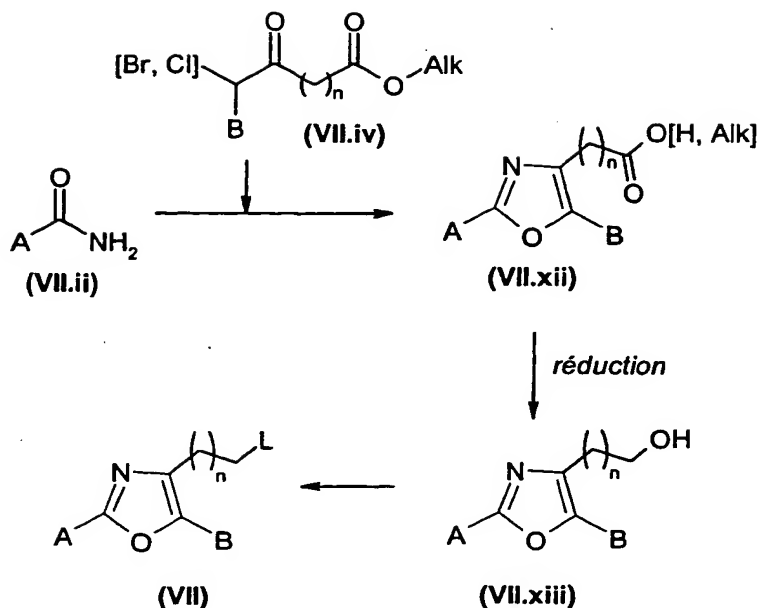


Schéma 5.4

Préparation des acides de formule générale (VII.i)

Les acides de formule générale (VII.i) non commerciaux sont accessibles à partir de méthodes de la littérature. En particulier :

- lorsque A représente un radical phénothiazinyle, les acides de formule générale (VII.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Med. Chem.* (1992), **35**, 716-724, *J. Med. Chem.* (1998), **41**, 148 –156 ; *Synthesis* (1988) 215-217 ; ou *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* (1998), 351-354 ;
- lorsque A représente un radical indolinyle, les acides de formule générale (VII.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Het. Chem.* (1993), **30**, 1133-1136 ou *Tetrahedron* (1967), **23**, 3823 ;
- lorsque A représente un radical phénylaminophényle, les acides de formule générale (VII.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Amer. Chem. Soc.* (1940), **62**, 3208 ; *Zh. Obshch. Khim.* (1953), **23**, 121-122 ou *J. Org. Chem.* (1974), 1239-1243 ;
- lorsque A représente un radical carbazolylyle, les acides de formule générale (VII.i) sont accessibles à partir de méthodes de la littérature comme par exemple *J. Amer. Chem. Soc.*, (1941), **63**, 1553-1555 ; *J. Chem. Soc.* (1934), 1142-1144 ; *J. Chem. Soc.* (1945), 945-956 ; ou *Can. J. Chem. Soc.* (1982), 945-956 ; et
- lorsque A représente un radical du type 4-(4-hydroxyphényl)-phényle, on se référera par exemple à la publication suivante : *Synthesis* (1993) 788-790.



### Préparation des composés de formule générale (VIII)

Lorsque  $R^1$  et  $R^2$  représentent tous deux H, les aminoacides protégés de formule générale (VIII) sont soit commerciaux, soit obtenus par protection d'aminoacides commerciaux par un groupe de type carbamate selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Lorsque au moins l'un de  $R^1$  et  $R^2$  n'est pas H, et  $n = 0$ , les aminoacides protégés de formule générale (VIII) sont obtenus en une étape, schéma 6.1, par alkylation, dans un solvant comme le tétrahydrofuranne et à basse température, du composé commercial de formule générale (VIII.i) à l'aide de 3 équivalents de butyllithium et d'environ un équivalent de dérivé halogéné de formule générale (VIII.ii) dans laquelle  $R^1$  représente un radical de type alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou arylalkyle et Hal un atome halogène. Selon le cas, une deuxième alkylation (non représentée dans le schéma 6.1) peut être effectuée de façon similaire, permettant ainsi d'obtenir les composés de formule générale (VIII) dans lesquels ni  $R^1$  ni  $R^2$  ne représente H.

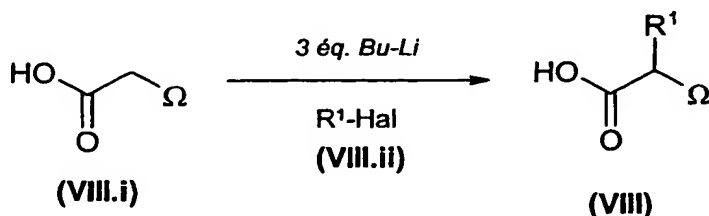


Schéma 6.1

### 15 Préparation des imidazoles, thiazoles et oxazoles de formule générale (IX)

La préparation des intermédiaires de formule générale (IX) est décrite dans la demande de brevet WO 98/58934 (cf. en particulier pages 10 à 50 et les exemples de ce document) ou effectuée par analogie à partir de produits de départ commerciaux.

### Préparation des alcools protégés de formule générale (X)

#### 20 Préparation des composés de formule générale (X) dérivés d'imidazoles

L'acide de formule générale (X.i) est successivement traité, schéma 8.1, par  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , le composé de formule générale (V.ii) et par  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , pour donner le composé de formule générale (X). Les conditions réactionnelles sont analogues à celles décrites plus haut pour ce type de synthèse.

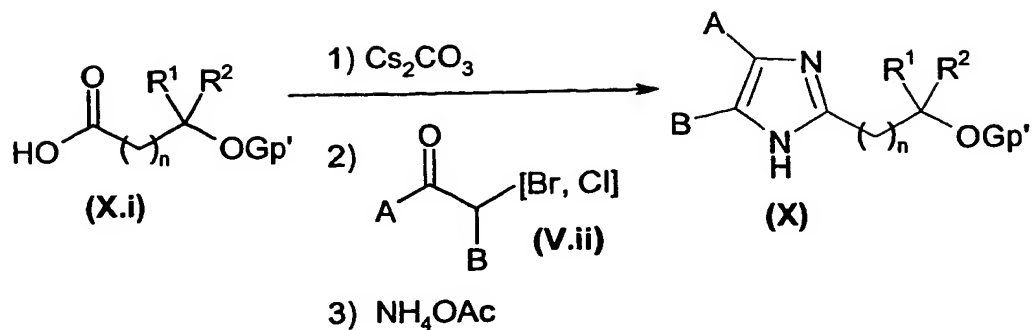


Schéma 8.1

Préparation des composés de formule générale (X) dérivés de thiazoles

Le dérivé cyano de formule générale (X.ii) est traité, schéma 8.2, par H<sub>2</sub>S pour donner le thiocarboxamide de formule générale (X.iii), lequel, condensé sur le composé de formule générale (V.ii), permet d'obtenir le composé de formule générale (X). Les conditions réactionnelles sont analogues à celles décrites plus haut (schéma 5.3) pour ce type de synthèse.

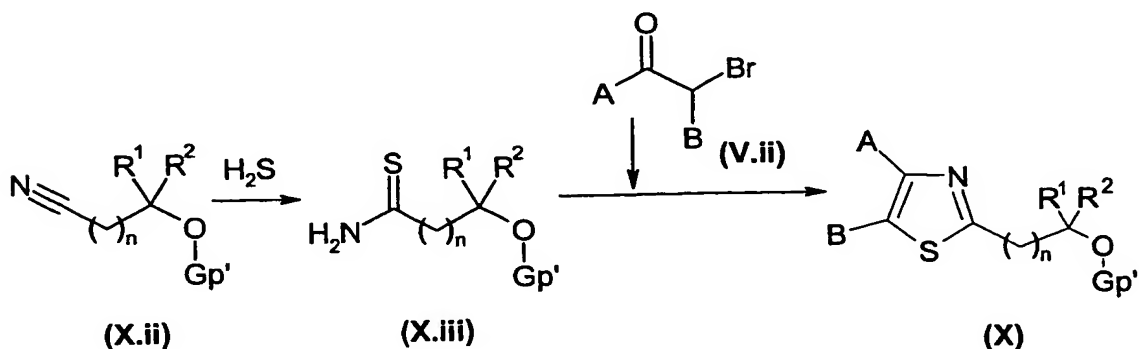


Schéma 8.2

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## **EXEMPLES**

**Exemple 1 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine**

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

**Exemple 2 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{{méthyl(2-propynyl)amino}méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol.**

- 10 A une solution de 0,5 g (1,5 mmol) du composé de l'exemple 1 dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte-à-goutte, à 0 °C, 0,52 ml (3,7 mmol) de triéthylamine et un excès de 0,56 g (7,5 mmol) de chloropropargyle. Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et 50 ml d'une solution saturée de NaCl. Après agitation et
- 15 décantation, la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle dans de l'heptane). Après évaporation, les fractions pures donnent un solide blanc avec un rendement de 20%. Point de fusion : 210-215 °C.
- 20 MH+ = 371,20.

**Exemple 3 : 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl(méthyl)amino]acétonitrile.**

- Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le chloroacétonitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.
- 25 On obtient un solide beige avec un rendement de 54%. Point de fusion : 150-156 °C. MH+ = 372,30

**Exemple 4 :** 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]pentanenitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromovaléronitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle.

- 5 On obtient une huile jaune avec un rendement de 24%.

MH+ = 414,30

**Exemple 5 :** 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]hexanenitrile.

- 10 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromohexanenitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient une huile rouge avec un rendement de 35%.

MH+ = 428,40.

**Exemple 6 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol.

- 15 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le 2-bromoéthanol est utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient une huile jaune avec un rendement de 57%.

MH+ = 377,30

- 20 **Exemple 7 :** 4-(2-[(benzyl(méthyl)amino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le chlorure de benzyle étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient un solide blanc avec un rendement de 52%. Point de fusion : 165-170 °C.

- 25 MH+ = 423,30

**Exemple 8 :** 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol.

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.

**Exemple 9 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{{4-(diméthylamino)(méthyl)anilino}méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol.**

A une solution de 0,5 g (1,1 mmol) de l'exemple 8 dans 20 ml d'éthanol on ajoute 0,8 ml de paraformaldéhyde et 0,10 g de palladium 10% sur charbon. L'ensemble est  
5 placé sous hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé à sec. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 3% d'éthanol dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile marron avec un rendement de 54%.

MH+ = 452,30

10 **Exemple 10 : {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle.**

Le composé est fabriqué selon un protocole expérimental décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 (voir préparation des intermédiaires 26.1 et 26.2), en utilisant Z-Gly-NH<sub>2</sub> à la place du N-Boc sarcosinamide. Le composé attendu est obtenu sous  
15 forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 99%.

MH+ = 453,20

**Exemple 11 : 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol.**

A une solution de 0,106 g (1,1 mmol) du composé de l'exemple 10 dans 10 ml de méthanol on ajoute goutte à goutte 0,1 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à  
20 40%. Après une nuit d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution HCl 1N puis 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du  
25 dichlorométhane) sous forme d'une mousse marron avec un rendement de 76%.

MH+ = 319,29.

**Exemple 12 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{{méthyl(4-nitrobenzyl)amino} méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol.**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromure de 4-nitro-benzyle étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient un solide jaune avec un rendement de 63%. Point de  
30 fusion : 114,4-111,7 °C.

MH+ = 468,3

**Exemple 13 : 4-(2-(((4-aminobenzyl)(méthyl)amino)méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol**

5 A une solution de 0,05 g (0,107 mmol) du composé de l'exemple 12 dans un mélange de 0,55 ml d'acide acétique glacial et 0,07 ml d'une solution HCl 12N, on ajoute successivement 0,059 g (0,26 mmol) de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  et 0,017 g (0,26 mmol) de Zn. L'ensemble est agité 18 heures à 20 °C. Le mélange réactionnel est ensuite rendu basique par addition d'une solution aqueuse de NaOH à 30%. Le produit est alors extrait à l'aide de 2 fois 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solution organique est lavée avec 50 ml de saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur 10 une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane). On obtient une gomme jaune avec un rendement de 52%.  
MH+ = 438,29.

**Exemple 14 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-(((4-nitrobenzyl)amino)méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol**

15 A un ballon contenant 30 ml de MeOH anhydre, sous atmosphère inerte, on ajoute successivement 0,5 g (1,57 mmol) du composé de l'exemple 9, 0,237 g (1,57 mmol) de 4-nitrobenzaldéhyde et 1 g de tamis moléculaire 4 Å pulvérulent préalablement activé. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 18 heures avant l'addition, par portions, de 0,06 g (1,57 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ . L'agitation est maintenue 4 heures 20 supplémentaires avant addition de 5 ml d'eau. Après un quart d'heure, le tamis est filtré et le mélange réactionnel est extrait par 2 fois 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau puis 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane). On obtient une huile jaune avec un 25 rendement de 55%.  
MH+ = 454,20.

**Exemple 15 : 4-(2-(((4-aminobenzyl)amino)méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol**

30 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 13, le composé de l'exemple 14 étant utilisé comme produit de départ à la place du composé de l'exemple 12. On obtient une gomme jaune avec un rendement de 83%.  
MH+ = 424,20.

*Les composés des exemples 16 à 22 peuvent être obtenus selon des procédures décrites dans la demande de brevet PCT WO 98/58934.*

**Exemple 16 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-2-thiazoleméthanamine

5 [il s'agit de l'intermédiaire 26.5 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 17 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine

L'intermédiaire 26.2 de la demande PCT WO 98/58934 est soumis à une hydrogénation telle que décrite dans l'étape 1.2 du même document en utilisant l'éthanol comme  
10 solvant de réaction au lieu du méthanol. On isole le produit attendu sous forme d'une mousse rouge.

MH<sup>+</sup> = 316,33.

**Exemple 18 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine

15 [il s'agit de l'intermédiaire 27.2 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 19 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 27.3 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 20 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-  
20 N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 22.6 de la demande PCT WO 98/58934]

**Exemple 21 :** 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine

[il s'agit de l'intermédiaire 22.7 de la demande PCT WO 98/58934]

25 **Exemple 22 :** 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol

[il s'agit de l'intermédiaire 28.1 de la demande PCT WO 98/58934]

Le composé de l'exemple 23 peut être obtenu selon des procédures décrites dans la demande de brevet PCT WO 99/09829.

**Exemple 23 :** 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol

5 [il s'agit de l'intermédiaire 1.C de la demande PCT WO 99/09829 ; alternativement, ce composé peut aussi être obtenu selon la procédure décrite dans *J. Med. Chem.* (1996), 39, 237-245.]

**Exemple 24 :** 4-[[4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}(méthyl)amino]butanenitrile

10 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le bromobutyronitrile étant utilisé comme produit de départ à la place du chloropropargyle. On obtient une huile jaune avec un rendement de 18%.  
MH<sup>+</sup> = 400,30.

**Exemple 25 :** 2,6-ditert-butyl-4-(2-[(3-nitrobenzyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol

15 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 14, le 3-nitrobenzaldéhyde étant utilisé comme produit de départ à la place du 4-nitrobenzaldéhyde. On obtient une huile jaune avec un rendement de 28%.  
MH<sup>+</sup> = 454,20.

20 **Exemple 26 :** 2,6-ditert-butyl-4-(4-{2-[méthyl(2-propynyl)amino]éthyl}-1,3-oxazol-2-yl)phénol.

Le composé de l'exemple 23 est transformé en dérivé bromé, intermédiaire 3, selon la procédure indiquée dans le schéma 1(c) de la demande PCT WO 99/09829. Ensuite le dérivé bromé (0,5 g ; 1,31 mmol) est ajouté à une solution de N-méthylpropargylamine 0,34 ml (3,94 mmol) et de carbonate de potassium (1,11 g) dans du diméthylformamide 25 (20 ml). Après une nuit d'agitation à 80 °C, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et 50 ml d'une solution saturée en NaCl. Après agitation et décantation, la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle dans de 30 l'heptane). Après évaporation, les fractions pures donnent une huile jaune avec un rendement de 24%.  
MH<sup>+</sup> = 369,30.



**Exemple 27 :** [{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}(méthyl)amino]acétonitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour le composé de l'exemple 26, le méthylaminoacétonitrile étant utilisé comme produit de départ à la place de la N-méthylpropargylamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 36%. Point de fusion : 165-167,8 °C.

**Exemple 28 :** 3-[{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}(méthyl)amino]propanenitrile.

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 26, le N-méthyl-β-alaninenitrile étant utilisé comme produit de départ à la place de la N-méthylpropargylamine. On obtient un solide blanc avec un rendement de 56%. Point de fusion : 104-104,8 °C.

**Exemple 29 :** chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol

29.1) *tert-butyl 4-{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}-1-pipérazinecarboxylate*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 26, le pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle étant utilisé comme produit de départ à la place de la N-méthylpropargylamine. On obtient une huile brune avec un rendement de 72%.  
MH+ = 486,20.

29.2) *Chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol*

Dans une solution à 0 °C de l'intermédiaire 29.1 (0,450 g ; 9,27 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (30 ml), on passe un courant de HCl gaz bulle à bulle. On laisse le mélange revenir à température ambiante durant la nuit. On fait passer un courant d'argon à travers la masse réactionnelle, puis la poudre obtenue est filtrée et lavée avec de l'acétate d'éthyle puis de l'éther pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 70%. Point de fusion : > 200 °C.

**Exemple 30 : chlorhydrate de N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 1, la 2-bromo-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone (*J. Heterocyclic. Chem.*, (1978), 15, 175-176 et *Arzneimittel Forschung*, (1962), 12, 48), étant utilisée comme produit de  
5 départ à la place de la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans de l'acide acétique glacial pour conduire à un solide verdâtre. Point de fusion : > 275 °C.

Alternativement, ce composé peut être obtenu selon une méthode analogue, mais en  
10 utilisant la 2-chloro-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone au lieu de la 2-bromo-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone :

**30.1) 2-chloro-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone**

De la 2-bromo-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone (2,2 g ; 5,55 mmol ; préparée d'après un protocole décrit dans *J. Heterocyclic. Chem.* (1978),  
15 15, 175, suivi par une réaction de Friedel-Crafts) est dissoute à chaud dans un mélange d'acide acétique (20 ml) et de HCl à 20% (5,5 ml) et le mélange obtenu est porté à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, filtration du précipité, rinçage avec de l'acide acétique (5 ml) et séchage sous vide, le solide obtenu est purifié par cristallisation dans du toluène pour conduire à un produit marron avec un rendement de  
20 82% Point de fusion : 190-191 °C (valeur dans la littérature : 197-198 °C).  
MH+ = 275,5.

**30.2) chlorhydrate de N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine**

L'intermédiaire 30.1 (0,280g ; 1,0 mmol) et le 2-amino-2-thioxoéthyl(méthyl)carbamate  
25 de *tert*-butyle (0,204 g ; 1,0 mmol ; décrit par exemple dans la demande de brevet PCT WO 98/58934) sont dissous dans du toluène et le mélange est porté à reflux pendant 18 heures. Après évaporation du toluène et refroidissement du mélange réactionnel à 0 °C, ce dernier est repris dans une solution 4N de HCl dans du dioxane (10 ml) et le mélange agité une heure à 0 °C avant de laisser la température revenir à température ambiante.  
30 Le solide formé est filtré et rincé avec de l'éther. Le produit attendu est obtenu après purification par cristallisation dans de l'acide acétique glacial à chaud pour conduire à un solide verdâtre. Point de fusion : >275 °C.  
MH+ de la base libre = 325.

**Exemple 31 :** 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle

**31.1) N-(butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanine**

Une solution contenant de la  $\beta$ -alanine (8,9 g ; 0,1 mol) et 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N est refroidie à 10 °C. Du *n*-butyl chloroformate (13,66 g ; 0,1 mol) et 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2 N sont ajoutés  
5 simultanément. Après 16 heures d'agitation à 23 °C, on ajoute environ 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentré (environ 11 N) pour ajuster le pH à 4-5. L'huile obtenue est extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml), lavée avec de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Le produit cristallise dans l'isopentane sous forme  
10 d'une poudre blanche (rendement de 68%). Point de fusion : 50,5 °C.

**31.2) 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle**

Un mélange de N-(butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanine (préparée à l'étape 31.1 ; 5,67 g ; 0,03 mol) et de carbonate de césium (4,89 g ; 0,015 mol) dans 100 ml d'éthanol est agité à 23°C pendant 1 heure. L'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite  
15 dans un évaporateur rotatif. Le mélange obtenu est dissous dans 100 ml de diméthylformamide puis de la 4-phényl-bromoacétophénone (8,26 g ; 0,03 mol) est ajoutée. Après 16 heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle puis le bromure de césium est filtré. L'acétate d'éthyle du filtrat est évaporé et l'huile réactionnelle est reprise dans un  
20 mélange de xylène (100 ml) et d'acétate d'ammonium (46,2 g ; 0,6 mol). On chauffe à reflux environ une heure et demie puis, après refroidissement, un mélange d'eau glacée et d'acétate d'éthyle est versé dans le milieu réactionnel. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide. Le solide obtenu est filtré puis lavé à  
25 l'éther pour donner une poudre de couleur beige clair (rendement de 50%). Point de fusion : 136,7°C.  
MH+ = 364,3.

**Exemple 32 :** N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]pentanamide

**32.1) 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de tert-butyle**

30 Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 31.2 de l'exemple 31, la N-(tert-butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanine remplaçant la  $\beta$ -alanine. On obtient une poudre de couleur jaune avec un rendement de 37%.  
MH+ = 364,2.

32.2) 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine

Du 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle (4,8 g ; 0,013 mol) est agité dans 120 ml d'une solution d'acétate d'éthyle saturée en acide chlorhydrique pendant 2 h 30 à une température de 55 °C. Le solide obtenu est filtré et lavé à l'éther. On obtient une poudre de couleur beige clair avec un rendement de 89%.  
MH+ = 264,2.

32.3) N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]pentanamide

Un mélange contenant de l'acide valérique (0,24 ml ; 0,002 mol), du dicyclohexylcarbodiimide (2,2 ml ; solution 1M dans du chlorure de méthylène) et de l'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (336 mg ; 0,0022 mol) dans 15 ml de diméthylformamide (DMF) est agité à 23°C pendant trente minutes. La 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine préparée précédemment est ajoutée puis on agite le mélange pendant 48 heures à 23 °C. La dicyclohexylurée formée est filtrée puis le DMF évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans de l'acétate d'éthyle puis la dicyclohexylurée résiduelle est filtrée à nouveau. Le filtrat est lavé à l'eau et extrait à l'aide d'acétate d'éthyle. Le solvant est évaporé puis on procède à une purification sur colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05). On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 13%. Point de fusion : 166-167 °C.  
MH+ = 348,2.

**Exemple 33 :** N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-1-butanesulfonamide

Un mélange contenant de la 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine (obtenue à l'étape 32.2 de l'exemple 32 ; 660 mg ; 0,0025 mol) et du sulfochlorure de *n*-butane (390 mg ; 0,0025 mol) dans 20 ml de DMF est agité pendant deux heures à 23 °C. Du carbonate de potassium (345 mg ; 0,0025 mol.) est ensuite ajouté puis l'agitation poursuivie pendant deux heures. Le solvant est évaporé et le mélange réactionnel repris dans de l'eau et du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu purifié sur colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 93-07). On obtient une poudre de couleur beige clair avec un rendement de 19%. Point de fusion : 168,5 °C.  
MH+ = 384,2.

**Exemple 34:** 4-[2-(2-{{butylamino}carbonyl}amino)éthyl]-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Un mélange contenant de la 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine (obtenue à l'étape 32.2 de l'exemple 32 ; 660 mg ; 0,0025 mol) et de l'isocyanate de *n*-butyle (341 mg ; 0,0025 mol) dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane est agité pendant 5 quinze minutes à 60 °C. La suspension est agitée durant seize heures à 23 °C et filtrée. Le solide obtenu est lavé avec du 1,2-dichloroéthane et de l'éther. On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 66%. Point de fusion : 178°C. MH+ = 363,3.

10 **Exemple 35:** N-{{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine

35.1) (S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthylcarbamate de *tert*-butyle

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à la préparation du composé de l'étape 31.2 de l'exemple 31 en utilisant la Boc-aminocyclohexylglycine (9,4 g ; 15 0,036 mol) à la place de la N-(butoxycarbonyl)-β-alanine et la parafluorobromoacétophénone (7,9 g ; 0,036 mol) à la place de la 4-phényl-bromoacétophénone. On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 53%.

20 MH+ = 374,2.

35.2) (S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthanamine

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 32.2 de l'exemple 32 en utilisant le (S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthylcarbamate de *tert*-butyle (7,5 g ; 0,02 mol) comme composé de départ. On 25 obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 92%. MH+ = 274,2.

35.3) N-{{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine

Un mélange contenant de la (S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthanamine (préparée à l'étape 5.2 ; 519 mg ; 0,0015 mol), de la triéthylamine 30 (0,4 ml ; 0,003 mol) et de la butanone (140 mg ; 0,002 mol) dans 10 ml de méthanol est agité pendant trente minutes à 23 °C. Du triacétoxyborohydrure de sodium (630 mg ; 0,003 mol) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant seize heures puis versé dans de l'eau. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est

lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu purifié sur colonne de silice (éluant : mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH / 95-05). On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 12%. Point de fusion : 170-172 °C.

5 MH<sup>+</sup> = 328,2.

**Exemple 36 : N-[1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine**

*36.1) 2-bromo-1-cyclohexyléthanone*

De la cyclohexylacétone (5,4 ml, 0,039 mol) et du brome (2 ml, 0,039 mol) sont agités à 23 °C dans 100 ml de méthanol. Après décoloration, 100 ml d'eau sont doucement  
10 ajoutés. Le mélange obtenu est neutralisé avec 5 g de bicarbonate de sodium. On extrait avec de l'éther puis lave la phase organique avec 100 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. On obtient une huile avec un rendement de 97%.

RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,21-1,27 (m, 5H) ; 1,59-1,83 (m, 5H) ; 2,59-2,64 (m, 1H) ;  
15 4,42 (s, 2H).

*36.2) Acide 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]octanoïque*

Un mélange d'acide 2-amino-octanoïque (25,25 g ; 0,156 mol) et de dicarbonate de di-tert-butyle (37,8 g ; 0,173 mol) dans 425 ml de dioxane est agité à reflux pendant trois heures. Après retour à 23 °C, le mélange est encore agité pendant vingt quatre  
20 heures puis l'insoluble filtré. Le filtrat est évaporé. On obtient une huile avec un rendement de 99%.

RMN H<sup>1</sup> (δ ppm, DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,11-1,27 (m, 8H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,51-1,65 (m, 2H) ; 3,81-3,87 (m, 1H) ; 6,96-6,97 (m, 1H) ; 12,3 (s, 1H).

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500 ; 2860 ; 1721 (ν<sub>C=O</sub> (acide)) ; 1680 (ν<sub>C=O</sub> (carbamate)) ;  
25 1513 (ν<sub>C-NH</sub> (carbamate)).

*36.3) 1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptylcarbamate de tert-butyle*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 31.2 de l'exemple 31, en utilisant l'acide 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]octanoïque (8,1 g ; 0,0314 mol) à la place de la N-(butoxycarbonyl)-β-alanine et la 2-bromo-1-cyclohexyléthanone (6,4 g ; 0,0314 mol) à la place de la 4-phényl-bromoacétophénone.  
30 On obtient une huile suffisamment propre pour être utilisée dans la réaction suivante (rendement de 88%).

36.4) *1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamine*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 32.2 de l'exemple 32 en utilisant comme composé de départ le 1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptylcarbamate de *tert*-butyle (préparé à l'étape 6.3 ; 10 g ; 0,0275 mol). On obtient  
5 un solide jaune sous la forme d'une colle (rendement de 37%).  
MH+ = 264,2.

36.5) *N-[1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 35.3 de l'exemple 35 en utilisant comme amine de départ la 1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)-  
10 1-heptanamine (obtenue à l'étape 6.4 ; 2,5 g ; 0,074 mol) et comme cétone la cyclohexanone (1 ml ; 0,0097 mol). Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle - heptane / 7-3 à CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-05), on obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 12%. Point de fusion : 172-174 °C.  
MH+ = 346,3.

15 **Exemple 37:** *N-{1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthylhexyl}-N-cyclohexylamine*

37.1) *Acide 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-méthylheptanoïque*

Une solution de diisopropylamine (13,2 ml ; 0,094 mol) dans 130 ml de tétrahydrofuranne (THF) est refroidie à -40 °C. Du *n*-butyllithium (37 ml d'une solution  
20 2,5 M dans l'hexane ; 0,094 mol) est ajouté goutte à goutte. La température est laissée remonter à 0 °C. A cette température, de la Boc-glycine (5 g ; 0,028 mol) en solution dans 30 ml de THF est introduite dans le mélange. On attend dix minutes à cette température puis on ajoute rapidement du 1-bromo-4-méthylpentane (7,9 ml ; 0,056 mol) en solution dans 20 ml de THF. On laisse alors la température revenir à  
25 23 °C et agite le mélange à cette température pendant une heure. Après hydrolyse avec 100 ml d'eau puis acidification avec 150 ml d'une solution saturée en hydrogénosulfate de potassium, le mélange obtenu est extrait avec 2 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau puis avec 100 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant,  
30 le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle - heptane / 6-4) pour donner une poudre de couleur blanche avec un rendement de 50%.  
MH+ = 260,3.

37.2) *1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthylhexylcarbamate de tert-butyle*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 31.2 de l'exemple 31 en utilisant l'acide 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-méthylheptanoïque (3,5 g ; 0,0135 mol) à la place de la N-(butoxycarbonyl)-β-alanine et le bromure de 3-bromophénacyle (3,75 g ; 0,0135 mol) à la place de la 4-phényl-bromoacétophénone. On obtient une poudre blanche avec un rendement de 63%. Point de fusion : 134-136 °C. MH+ = 436,2.

37.3) *1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthyl-1-hexanamine*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 32.2 de l'exemple 32 en utilisant comme composé de départ le 1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthylhexylcarbamate de *tert*-butyle (obtenu à l'étape 37.2 ; 3,5 g ; 0,008 mol). On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 97%. Point de fusion : 200-202 °C. MH+ = 336,2.

37.4) *N-{1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthylhexyl}-N-cyclohexylamine*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 35.3 de l'exemple 35 en utilisant comme amine de départ 1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthyl-1-hexanamine (obtenue à l'étape 7.3 ; 0,8 g ; 0,0019 mol) et comme cétone la cyclohexanone (0,32 ml ; 0,0023 mol). On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 38%. Point de fusion : 236-238 °C. MH+ = 418,2.

**Exemple 38 :** *N-{1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyclohexanamine*

38.1) *1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de tert-butyle*

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 31.2 de l'exemple 31 en utilisant l'acide 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]octanoïque (6,2 g ; 0,024 mol) à la place de la N-(butoxycarbonyl)-β-alanine et la 2-bromo-4-fluoroacétophénone (5,2 g ; 0,024 mol) à la place de la 4-phényl-bromoacétophénone. On obtient une poudre blanche (rendement : 58%) qui est suffisamment propre pour être utilisée telle quelle pour la suite.



38.2) 1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 32.2 de l'exemple 32 en utilisant comme composé de départ le 1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle (5,2 g ; 0,014 mol). Après purification  
5 sur colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH / 89-10-1), on obtient une poudre de couleur grise (rendement de 72%). Point de fusion : 148-150 °C.  
MH+ = 276,2.

38.3) *N*-{1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyclohexanamine

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui de l'étape 35.3 de  
10 l'exemple 35 en utilisant comme amine de départ la 1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]-1-heptanamine (0,5 g ; 0,0014 mol) et comme cétone la cyclohexanone (0,17 ml ; 0,0014 mol). On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 15%.  
Point de fusion : 190-192°C.  
MH+ = 358,2.

15 **Exemple 39 :** (1*R*)-*N*-benzyl-1-(1-benzyl-4-*tert*-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine

De la triéthylamine (0,83 ml ; 0,006 mol) est ajoutée à 23 °C à une solution contenant de la (1*R*)-1-(1-benzyl-4-*tert*-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine (0,7 g ; 0,002 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes  
20 et en utilisant les réactifs de départ et les produits de réaction adéquats) dans 15 ml d'acétonitrile. Le mélange est agité une heure à 23°C puis du chlorure de benzyle (0,23 ml ; 0,002 mol) est ajouté. L'agitation est maintenue durant 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif et l'huile obtenue est  
25 reprise avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle et lavée à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Les solvants sont évaporés sous vide. Après purification sur colonne de silice (éluant : AE-heptane / 7-3), on obtient un solide de couleur beige foncé sous la forme d'une colle (rendement de 5%). Base libre. Point de fusion : 60-62 °C.  
MH+ = 463,3.

30 **Exemple 40 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-(1-benzyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

De la (R,S)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)heptylamine (1 g ; 0,003 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes et en utilisant les réactifs de

départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 20 ml de diméthylformamide. Du carbonate de potassium (2,2 g ; 0,016 mol) est ajouté à 23 °C puis du bromure de benzyle (1,2 ml ; 0,010 mol) est additionné de façon assez lente. Le mélange est agité 72 heures à 23 °C avant d'être versé dans de l'eau glacée. Le mélange est extrait avec  
5 de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, on concentre les solvants à l'aide d'un évaporateur rotatif. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane / 10-90), on obtient une poudre de couleur blanche (rendement de 31%). Base libre. Point de fusion : 94-96 °C.  
10  $MH^+ = 438,3$ .

**Exemple 41 :** *N*-benzyl-*N*-[(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-1-hexanamine

De la *N*-benzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine (1 g ; 0,0024 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes et en  
15 utilisant les réactifs de départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 15 ml de diméthylformamide. Du carbonate de potassium (1 g ; 0,0073 mol) est ajouté à 23 °C puis du bromure d'hexane (0,34 ml ; 0,0024 mol) est additionné de façon assez lente. Le mélange réactionnel est amené aux environs de 70°C pendant 3 heures avant d'être versé dans de l'eau glacée. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase  
20 organique lavée à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, on concentre les solvants à l'aide d'un évaporateur rotatif. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane / 7-3), on obtient un solide de couleur jaune clair sous la forme d'une colle (rendement de 13%). Base libre. Point de fusion : 120-122 °C.  
 $MH^+ = 424,3$ .

25 **Exemple 42 :** *N*-benzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-méthylméthanamine

De la (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-méthylméthanamine (1 g ; 0,003 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes et en  
30 utilisant les réactifs de départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 20 ml de diméthylformamide. Du carbonate de potassium (1,23 g ; 0,009 mol) est ajouté à 23 °C puis du bromure de benzyle (0,34 ml ; 0,003 mol) est additionné de façon assez lente. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 48 heures puis versé dans de l'eau glacée. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique lavée à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, on concentre les solvants à  
35 l'aide d'un évaporateur rotatif. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate

d'éthyle -heptane / 8-2), on obtient un solide de couleur blanche sous forme de colle (rendement de 16%). Base libre. Point de fusion : 106-108 °C.  
MH+ = 354,2.

**Exemple 43 :** (R,S)-N,N-dihexyl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

- 5 De la (R,S)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamine (1 g ; 0,003 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes et en utilisant les réactifs de départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 10 ml de méthanol. De la triéthylamine (0,9 ml ; 0,006 mol) est ajoutée goutte à goutte puis le mélange agité pendant 30 minutes à 23 °C. De l'hexanal (0,45 ml ; 0,0036 mol) est ensuite ajouté puis
- 10 le mélange agité pendant une heure à 23°C. Du triacétoxyborohydrure de sodium (1,3 g ; 0,006 mol) est enfin ajouté. Après deux heures d'agitation à 23 °C, de l'eau est rajoutée et le mélange réactionnel extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium avant l'évaporation des solvants. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane / 6-4), on
- 15 obtient un solide de couleur marron sous la forme d'une colle (rendement de 3%). Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).  
MH+ = 426,4.

**Exemple 44 :** N-[(1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-2-pyrimidinamine

- 20 De la (1R)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine (2 g ; 0,0066 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes et en utilisant les réactifs de départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 10 ml de n-butanol. De la 2-bromopyrimidine (1 g ; 0,0066 mol) puis de la diisoéthylamine (1,15 ml, 0,0066 mol) sont ajoutées goutte à goutte. Le mélange est ensuite chauffé aux
- 25 environs de 80 °C pendant 16 heures. Le n-butanol est évaporé puis le résidu repris dans de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'aide d'un évaporateur rotatif. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane / 7-3 puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH/ 95-4,5-0,5 puis
- 30 acétate d'éthyle), on obtient une poudre de couleur blanche (le rendement est 20%).  
Base libre. Point de fusion : 138-140 °C.  
MH+ = 381,2.

**Exemple 45 :** (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine

De la (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine (0,6 g ; 0,0018 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues aux précédentes et en utilisant les réactifs de départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 15 ml de tétrahydrofuranne.

5 De la triéthylamine (1,12 ml ; 0,008 mol) puis du 4-toluènesulfonate de méthyle (0,75 g ; 0,004 mol) sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité 48 heures à 23°C puis versé dans de l'eau glacée. Après extraction avec de l'éther puis décantation, la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'aide d'un

10 évaporateur rotatif. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane / 7-3 puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH / 95-5), on obtient une poudre de couleur blanche (rendement de 44%). Base libre. Point de fusion : 78-80 °C.

MH+ = 292,2.

**Exemple 46 :** (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

15

De la (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine (0,5 g ; 0,00127 mol ; préparée dans des conditions expérimentales analogues à celle de l'exemple 38 en utilisant les réactifs de départ et produits de réaction adéquats) est diluée dans 25 ml de tétrahydrofuranne. Du tosylate de méthyle (0,24 g ; 0,00127 mol)

20 est ajouté à la solution précédente à 23 °C puis du *tert*-butylate de potassium (0,15 g ; 0,00127 mol) est ajouté de façon assez lente. L'agitation à 23°C est maintenue pendant deux heures puis le mélange chauffé aux environs de 60°C pendant huit heures. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu repris avec de l'acétate d'éthyle et une solution de bicarbonate de sodium à 10%. Après décantation, la phase organique est lavée à

25 l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est alors évaporé. Après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane / 7-3), on obtient un solide de couleur beige clair sous la forme d'une colle (rendement de 4%). Base libre.

Point de fusion : 110-112 °C.

30 MH+ = 407,3.

*Les composés des exemples 47 à 318 sont obtenus, selon des procédures analogues à celles décrites pour les exemples 31 à 46 ou ci-dessus dans la partie intitulée « Préparation des composés de formule générale (I) ».*

**Exemple 47 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-phényléthyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 48 :** (1*R*)-*N*-benzyl-2-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

5 Base libre. Point de fusion : 228-230 °C.

**Exemple 49 :** *N*-benzyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 50 :** (1*R*)-1-(4-*tert*-butyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-éthylcarbamate de *tert*-butyle

10 Base libre. Point de fusion : 104-106 °C.

**Exemple 51 :** (4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 228-230 °C.

**Exemple 52 :** 1-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 200-204 °C.

15 **Exemple 53 :** *N*-[(1*S*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-hexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 132-134 °C.

**Exemple 54 :** (*R,S*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 102-104 °C.

20 **Exemple 55 :** (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 279-280 °C.

**Exemple 56 :** (1*S*)-3-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 150-152 °C.

**Exemple 57 :** 2-[4-(4-phénoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 58 :** (R,S)-N-[2-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-butanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

- 5 **Exemple 59 :** (R,S)-4-(2-{1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 172-176 °C.

**Exemple 60 :** (R,S)-N-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pentanamine

- 10 Base libre. Point de fusion : 201-203 °C.

**Exemple 61 :** N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-3,3-diméthyl-butanamide

Base libre. Point de fusion : 186-188 °C.

- 15 **Exemple 62 :** (1*R*)-N-benzyl-1-(4,5-diméthyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 63 :** (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 64 :** (R,S)-N-hexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

- 20 Base libre. Point de fusion : 140-142 °C.

**Exemple 65 :** (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 146-148 °C.

**Exemple 66 :** (R,S)-N-benzyl-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

- 25 Chlorhydrate. Point de fusion : à partir de 115 °C.

**Exemple 67 :** (R,S)-N-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

5 **Exemple 68 :** (R,S)-N-(4-chlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 69 :** (R,S)-1-[4-(3-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 110-112 °C.

10 **Exemple 70 :** (R,S)-N-(2-chlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 71 :** (R,S)-N-(2-fluorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

15 **Exemple 72 :** (R,S)-N-butyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 73 :** (R,S)-N-isopentyl-N-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]amine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

20 **Exemple 74 :** (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-N-hexyl-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 75 :** (R,S)-N-pentyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Point de fusion : 118-120 °C.

**Exemple 76 :** (R,S)-N-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine

25 Base libre. Point de fusion : 68-70 °C.

**Exemple 77 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Base libre. Point de fusion : 192-194 °C.

**Exemple 78 :** (4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de butyle

5 Base libre. Point de fusion : 130-132 °C.

**Exemple 79 :** (R,S)-*N*-[1-(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl]cyclopentanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 80 :** (*S*)-cyclohexyl(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 208-210 °C.

10 **Exemple 81 :** (R,S)-*N*-{1-[4-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl}-cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 155-157 °C.

**Exemple 82 :** *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-cyclohexyl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine

15 Chlorhydrate. Point de fusion : 180-182 °C.

**Exemple 83 :** *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclobutanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 210-212 °C.

20 **Exemple 84 :** (R,S)-*N*-{1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl}-cyclobutanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 144-146 °C.

**Exemple 85 :** *N*-[(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]cyclobutanamine

Base libre. Point de fusion : à partir de 95 °C.



**Exemple 86 :** *N-((S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-imidazol-2-yl)méthyl}cyclobutanamine*

Base libre. Mousse.

5 **Exemple 87 :** *N-((S)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclobutanamine*

Base libre. Point de fusion : 172-176 °C.

**Exemple 88 :** *(1R)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine*

Base libre. Point de fusion : 100-102 °C.

10 **Exemple 89 :** *(R,S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(5-méthyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine*

Chlorhydrate. Point de fusion : 208-210 °C.

**Exemple 90 :** *(1R)-1-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine*

Chlorhydrate. Point de fusion : > 260 °C.

15 **Exemple 91 :** *(R,S)-2-phényl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine*

Chlorhydrate. Point de fusion : 180-182 °C.

**Exemple 92 :** *(R,S)-2-(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine*

Chlorhydrate. Point de fusion : 110-114 °C.

20 **Exemple 93 :** *(1S)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine*

Base libre. Point de fusion : 118-120 °C.

**Exemple 94 :** *(1R)-N-benzyl-1-(4,5-diphényl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine*

25 Base libre. Point de fusion : 146-148 °C.

**Exemple 95 :** (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 120-122 °C.

5 **Exemple 96 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-éthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 208-210 °C.

**Exemple 97 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Chlorhydrate. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

10 **Exemple 98 :** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]benzamide

Base libre. Point de fusion : 218-220 °C.

**Exemple 99 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de benzyle

Base libre. Point de fusion : 105-108 °C.

15 **Exemple 100 :** (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 134-136 °C.

**Exemple 101 :** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl)-éthyl]benzamide

20 Base libre. Point de fusion : 108-110 °C.

**Exemple 102 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-nitrophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-éthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 220-222 °C.

25 **Exemple 103 :** (4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 170-172 °C.

**Exemple 104 :** (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 140-142 °C.

5 **Exemple 105 :** (R,S)-*N*-benzyl-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 98-100 °C.

**Exemple 106 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-nitrophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : devient collant vers 220 °C.

10 **Exemple 107 :** (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 248-250 °C.

**Exemple 108 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-phénoxyéthyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 94-96 °C.

15 **Exemple 109 :** (1*R*)-1-(4-*tert*-butyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 230-232 °C.

**Exemple 110 :** *N*-benzyl(1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Base libre. Point de fusion : 60-62 °C.

20 **Exemple 111 :** (1*R*)-2-(1-benzothién-3-yl)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 152-154 °C.

**Exemple 112 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-phénoxyéthyl)-1-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 124-126 °C.

**Exemple 113 :** 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 170-172 °C.

**Exemple 114 :** (R,S)-2-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle

5 Base libre. Point de fusion : 208-210 °C.

**Exemple 115 :** 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 202-204 °C.

**Exemple 116 :** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-*N'*-phénylurée

10 Base libre. Composé décrit dans la demande PCT WO 99/64401.

**Exemple 117 :** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]benzèncarboximidamide

Base libre. Composé décrit dans la demande PCT WO 99/64401.

**Exemple 118 :** (1*R*)-*N*-(cyclohexylméthyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

15

Base libre. Composé décrit dans la demande PCT WO 99/64401.

**Exemple 119 :** (R,S)-*N'*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,5-pentanediamine

Base libre. Composé décrit dans la demande PCT WO 99/64401.

**Exemple 120 :** (R,S)-5-(benzylamino)-5-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)pentylcarbamate de *tert*-butyle

20

Base libre. Composé décrit dans la demande PCT WO 99/64401.

**Exemple 121 :** *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-4-méthoxybenzèncarboximidamide

25 Base libre. Composé décrit dans la demande PCT WO 99/64401.

**Exemple 122 :** (R,S)-2-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 210-212 °C.

**Exemple 123 :** *N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine

5 Base libre. Point de fusion : 114-116 °C.

**Exemple 124 :** (1*R*)-3-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)butylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 88-90 °C.

10 **Exemple 125 :** (1*R*)-*N*-benzyl-3-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine

Base libre. Point de fusion : 134-135 °C.

**Exemple 126 :** (R,S)-phényl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 134-136 °C.

15 **Exemple 127 :** 1-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 130-132 °C.

**Exemple 128 :** (R,S)-phényl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylamine

Chlorhydrate. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

20 **Exemple 129 :** (1*R*)-3-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)propylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 72-74 °C.

**Exemple 130 :** (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle

25 Base libre. Point de fusion : 184-185 °C.

**Exemple 131 :** (1*R*)-3-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 174-176 °C.

**Exemple 132 :** (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 196-198 °C.

5 **Exemple 133 :** (R,S)-*N*-benzyl(phényl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Base libre. Point de fusion : 144-146 °C.

**Exemple 134 :** (1*R*)-*N*-benzyl-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Point de fusion : 52-54 °C.

10 **Exemple 135 :** (1*R*)-*N*-benzyl-3-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Base libre. Point de fusion : 142-144 °C.

**Exemple 136 :** (R,S)-*N*-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]pentyl}cyclohexanamine

15 Base libre. Point de fusion : 220 °C.

**Exemple 137 :** 4-(2-{{{*tert*-butoxycarbonyl}amino}méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 100-102 °C.

20 **Exemple 138 :** *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-méthylsulfonylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 152-154 °C.

**Exemple 139 :** *N*-benzyl-2-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-propanamine

Base libre. Point de fusion : 136-138 °C.

**Exemple 140 :** 4-(1-benzyl-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]méthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 167-169 °C.

**Exemple 141 :** (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

5 Chlorhydrate. Point de fusion : 240-242 °C.

**Exemple 142 :** (R,S) 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 131-134 °C.

**Exemple 143 :** (1-benzyl-4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 170-174 °C.

10 **Exemple 144 :** *N,N*-dibenzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Base libre. Point de fusion : 70-74 °C.

**Exemple 145 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Point de fusion : 160-162 °C.

15 **Exemple 146 :** 4-(2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]méthyl)-1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 208-210 °C.

**Exemple 147 :** (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle

20 Base libre. Point de fusion : 142-143 °C.

**Exemple 148 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 96-100 °C.

**Exemple 149 :** 4-(2-{{{*tert*-butoxycarbonyl}(méthyl)amino)méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 72-74 °C.

**Exemple 150 :** 4-(2-{{(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-cyclohexyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 112-114 °C.

**Exemple 151 :** (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 206-210 °C.

**Exemple 152 :** 4-(2-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 140-142 °C.

**Exemple 153 :** méthyl[(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]carbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 70-72 °C.

**Exemple 154 :** (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 178-180 °C.

**Exemple 155 :** (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-méthylméthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 218-220 °C.

**Exemple 156 :** (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl(méthyl)carbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 170-172 °C.

**Exemple 157 :** (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 144-146 °C.



**Exemple 158 :** *N*-méthyl-(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 218-220 °C.

**Exemple 159 :** (*R,S*)-*N,N*-dibenzyl-1-(1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

5 Chlorhydrate. Point de fusion : 130-132 °C.

**Exemple 160 :** (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 210-212 °C.

**Exemple 161 :** 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 228-230 °C.

10 **Exemple 162 :** (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-méthylméthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 198-200 °C.

**Exemple 163 :** *N*-benzyl(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Base libre. Point de fusion : 160-162 °C.

**Exemple 164 :** *N*-benzyl-2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

15 Base libre. Point de fusion : 174-176 °C.

**Exemple 165 :** 4-(2-[[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 130-132 °C.

**Exemple 166 :** (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phényl-1-propanamine

20

Chlorhydrate. Point de fusion : 215-218 °C.

**Exemple 167 :** 4-(2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phénylpropyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 154-156 °C.

**Exemple 168 :** *N*-benzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : > 250 °C.

**Exemple 169 :** (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine

5 Base libre. Point de fusion : 233-238 °C.

**Exemple 170 :** (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phényl-1-propanamine

Base libre. Point de fusion : 210-213 °C.

**Exemple 171 :** 4-(2-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 145-146 °C.

**Exemple 172 :** 4-[2-(2-{[(*tert*-butylamino)carbothioyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 98-99 °C.

15 **Exemple 173 :** 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 174 :** (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)pentylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 126 °C.

**Exemple 175 :** (R,S)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pentanamine

20 Chlorhydrate. Point de fusion : 197-200 °C.

**Exemple 176 :** *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-hexanamine

Base libre. Point de fusion : 152-154 °C.

**Exemple 177 :** 4-[2-(2-{[(*tert*-butylamino)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

25 Base libre. Point de fusion : 195-196 °C.

**Exemple 178 :** *N*-benzyl-3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Base libre. Point de fusion : 254-256 °C.

**Exemple 179 :** 3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

5 Chlorhydrate. Point de fusion : > 260 °C.

**Exemple 180 :** 6-(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl)hexylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 244-246 °C.

**Exemple 181 :** (R,S)-1-(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl)pentylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 178-180 °C.

10 **Exemple 182 :** (R,S)-1-[4-(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 77-80 °C.

**Exemple 183 :** (R,S)-1-[4-(2-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle

15 Base libre. Point de fusion : 64-65 °C.

**Exemple 184 :** (R,S)-1-[4-(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 157-160 °C.

**Exemple 185 :** (R,S)-1-[4-(2-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 238-240 °C.

20 **Exemple 186 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-phényl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pentanamine

Base libre. Point de fusion : 200-202 °C.

**Exemple 187 :** (R,S)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 125-127 °C.

**Exemple 188 :** (R,S)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 182-184 °C.

**Exemple 189 :** (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle

5 Base libre. Point de fusion : 141-143 °C.

**Exemple 190 :** (R,S)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 231-232 °C.

**Exemple 191 :** (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 230-231 °C.

10 **Exemple 192 :** (R,S)-4-(2-{1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]heptyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 142-144 °C.

**Exemple 193 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

15 Acétate. Point de fusion : 115-116 °C.

**Exemple 194 :** 4-(2-{(1*S*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 138-140 °C.

20 **Exemple 195 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Point de fusion : 100-102 °C.

**Exemple 196 :** (1*S*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : > 250 °C.

**Exemple 197 :** (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)propylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 136-138 °C.

5 **Exemple 198 :** (1*S*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Base libre. Point de fusion : 220-222 °C.

**Exemple 199 :** (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 224-226 °C.

10 **Exemple 200 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 185-188 °C.

**Exemple 201 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(2-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Base libre. Point de fusion : 155-157 °C.

15 **Exemple 202 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-hexanamine

Base libre. Point de fusion : 192-194 °C.

**Exemple 203 :** 4-[2-(2-[(néopentyloxy)carbonyl]amino)éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 162-164 °C.

20 **Exemple 204 :** (1*S*)-*N*-benzyl-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine

Base libre. Point de fusion : 182-184 °C.

**Exemple 205 :** (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]benzonitrile

Chlorhydrate. Point de fusion : 218-220 °C.

**Exemple 206 :** (R,S)-1-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

25 Base libre. Point de fusion : à partir de 126 °C.

**Exemple 207 :** (1*R*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)butylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 156-158 °C.

**Exemple 208 :** 4-(2-{(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

5 Base libre. Point de fusion : 145,6 °C.

**Exemple 209 :** (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 155,4 °C.

**Exemple 210 :** (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-2,6-di(*tert*-butyl)-phénol

10 Chlorhydrate. Point de fusion : 204-206 °C.

**Exemple 211 :** (1*R*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 182-184 °C.

**Exemple 212 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

15 Base libre. Point de fusion : devient collant à partir de 130 °C.

**Exemple 213 :** (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine

Base libre. Point de fusion : 78,6 °C.

**Exemple 214 :** (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine

20 Base libre. Point de fusion : 218-220 °C.

**Exemple 215 :** (R,S)-*N*-(3-chlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 216 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Base libre. Point de fusion : 141-142 °C.

**Exemple 217 :** (R,S)-4-{2-[1-(benzylamino)heptyl]-1*H*-imidazol-4-yl}benzonitrile

5 Base libre. Point de fusion : 188-189 °C.

**Exemple 218 :** (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-*N,N*-diéthylaniline

Chlorhydrate. Point de fusion : 192 °C.

**Exemple 219 :** (1*R*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 178-181 °C.

10 **Exemple 220 :** (R,S)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 148-150 °C.

**Exemple 221 :** (R,S)-1-[4-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 138-140 °C.

15 **Exemple 222 :** *N*-[(1*S*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]propyl]-1-butanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 223 :** (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine

Base libre. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 224 :** (R,S)-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]-*N*-propylamine

20 Base libre. Point de fusion : 94-98 °C.

**Exemple 225 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : à partir de 120 °C.

**Exemple 226 :** (R,S)-4-{2-[1-(benzylamino)heptyl]-1*H*-imidazol-4-yl}benzonitrile

Chlorhydrate. Point de fusion : à partir de 185 °C.

**Exemple 227 :** (R,S)-*N*-(4-méthoxybenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

5 Base libre. Point de fusion : 126-128 °C.

**Exemple 228 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : à partir de 110 °C.

10 **Exemple 229 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : à partir de 90 °C.

**Exemple 230 :** (R,S)-*N*-benzyl-*N*-(1-{4-[4-(diéthylamino)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}heptyl)amine

Chlorhydrate. Point de fusion : 170 °C.

15 **Exemple 231 :** (R,S)-1-[4-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 148-150 °C.

**Exemple 232 :** (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthylhexylcarbamate de *tert*-butyle

Base libre. Point de fusion : 134-136 °C.

20 **Exemple 233 :** (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthyl-1-hexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 200-202 °C.

**Exemple 234 :** (R,S)-*N*-isobutyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Acétate. Point de fusion : 70-72 °C.



**Exemple 235 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthyl-1-hexanamine

Base libre. Point de fusion : 92-94 °C.

5 **Exemple 236 :** (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine

Base libre. Huile.

**Exemple 237 :** 4-[2-(2-[(benzyloxy)carbonyl]amino)éthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 134-136 °C.

10 **Exemple 238 :** 4-(2-{1-[(butoxycarbonyl)amino]-1-méthyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 170-172 °C.

**Exemple 239 :** 4-(2-{2-[(isobutoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

15 Base libre. Point de fusion : 134-135 °C.

**Exemple 240 :** (R,S)-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]cyclobutanamine

Base libre. Point de fusion : 148-150 °C.

**Exemple 241 :** 4-(2-{(1*S*)-1-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

20 Base libre. Point de fusion : 118-122 °C.

**Exemple 242 :** 4-(2-{(1*R*)-1-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 114-116 °C.

25 **Exemple 243 :** *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 240-242 °C.

**Exemple 244 :** 4-(2-{2-[(méthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 177,2 °C.

**Exemple 245 :** 4-(2-{2-[(propoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 141,2 °C.

**Exemple 246 :** 4-(2-{2-[(éthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 132,5 °C.

**Exemple 247 :** 4-[2-(1-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-méthyléthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 148-152 °C.

**Exemple 248 :** (R,S)-*N*-isopropyl-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]amine

Base libre. Point de fusion : 114-116 °C.

**Exemple 249 :** *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 207-210 °C.

**Exemple 250 :** (R,S)-*N*-{1-[4-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl}-cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 194 °C.

**Exemple 251 :** 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Point de fusion : 87 °C.

**Exemple 252 :** (R,S)-*N*-[1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]-cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 168-170 °C.

**Exemple 253 :** (R,S)-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 220-222 °C.

**Exemple 254 :** *N*-{[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine

5 Base libre. Point de fusion : 202-204 °C.

**Exemple 255 :** 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate d'hexyle

Base libre. Point de fusion : 116,5-116,8 °C.

**Exemple 256 :** (R,S)-*N*-{2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}cyclobutanamine

10

Chlorhydrate. Point de fusion : 180-190 °C.

**Exemple 257 :** (R,S)-*N*-{1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-méthylpentyl}-cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 230-232 °C.

**Exemple 258 :** (*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine

15

Chlorhydrate. Point de fusion : 222-223 °C.

**Exemple 259 :** (*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine

20 Chlorhydrate. Point de fusion : 225-227 °C.

**Exemple 260 :** (R,S)-cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 230-232 °C.

**Exemple 261 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-2-propanamine

25

Base libre. Point de fusion : 210-212 °C.

**Exemple 262 :** *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine

Base libre. Point de fusion : 200-202 °C.

5 **Exemple 263 :** (R,S) *N*-(cyclohexylméthyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 142-144 °C.

**Exemple 264 :** *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : > 250 °C.

10 **Exemple 265 :** (S)-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 180-182 °C.

**Exemple 266 :** (R,S)-*N*-{cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine

15 Chlorhydrate. Le point de fusion n'a pu être mesuré (colle).

**Exemple 267 :** (S)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 151-152 °C.

20 **Exemple 268 :** 2-[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Point de fusion : 138,4 °C.

**Exemple 269 :** 4-[2-(2-(((cyclohexyloxy)carbonyl)amino)éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 150 °C.

25 **Exemple 270 :** *N*-((S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclobutanamine

Base libre. Point de fusion : 136-140 °C.

**Exemple 271 :** 4-[2-(2-[[cyclopentyloxy]carbonyl]amino)éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 140,5 °C.

5 **Exemple 272 :** (R,S)-*N*-{1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthylhexyl}-cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 216,7 °C.

**Exemple 273 :** (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 221,4 °C.

10 **Exemple 274 :** (R,S)-*N*-{cyclopentyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine

Base libre. Point de fusion : 146-148 °C.

**Exemple 275 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine

15 Chlorhydrate. Point de fusion : 190-192 °C.

**Exemple 276 :** *N*-{(1*R*)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-méthylpropyl}-cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 224-226 °C.

20 **Exemple 277 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine

Acétate. Point de fusion : à partir de 130 °C.

**Exemple 278 :** 2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Gomme.

25 **Exemple 279 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 190-194 °C.

**Exemple 280 :** 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclohexylméthyle

Base libre. Point de fusion : 132-134 °C.

5 **Exemple 281 :** 4-bromo-4'-(2-{2-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 166 °C.

**Exemple 282 :** *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-méthylthiophényl})-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl)cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 96-98 °C.

10 **Exemple 283 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]}-cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 260-262 °C.

**Exemple 284 :** *N*-[(*S*)-{4-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl]}(cyclohexyl)méthyl)cyclohexanamine

15 Base libre. Point de fusion : 180-182 °C.

**Exemple 285 :** 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclobutylméthyle

Base libre. Point de fusion : 144-145 °C.

20 **Exemple 286 :** 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclobutylméthyle

Base libre. Point de fusion : 149-150 °C.

**Exemple 287 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]}cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 182,3 °C.

25 **Exemple 288 :** 4-[2-(2-{[(2-méthoxyéthoxy)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle

Base libre. Point de fusion : 123,3 °C.

**Exemple 289 :** (S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)méthanamine

Base libre. Point de fusion : 134,3 °C.

5 **Exemple 290 :** 4-(2-{(S)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-diéthylaniline

Chlorhydrate. Point de fusion : 204-206 °C.

**Exemple 291 :** 2,6-di*tert*-butyl-4-(2-{(S)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)phénol

Chlorhydrate. Point de fusion : 254,6 °C.

10 **Exemple 292 :** 4-{2-[(S)-cyclohexyl(cyclohexylamino)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline

Chlorhydrate. Point de fusion : 204-210 °C.

**Exemple 293 :** (S)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine

15 Base libre. Point de fusion : 184,8 °C.

**Exemple 294 :** 2-[4-(4-*tert*-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Point de fusion : 106-108 °C.

20 **Exemple 295 :** (S)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 190-192 °C.

**Exemple 296 :** *N*-((S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 214,1 °C.

**Exemple 297 :** *N*-[(*S*)-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl](cyclohexyl)méthyl]-cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 230,4 °C.

5 **Exemple 298 :** *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)cyclohexanamine

Base libre.

**Exemple 299 :** 2-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Point de fusion : 99-100 °C.

10 **Exemple 300 :** 2-{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}éthylcarbamate de butyle

Base libre. Point de fusion : 104-105 °C.

**Exemple 301 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cycloheptanamine

Base libre. Point de fusion : 140-142 °C.

15 **Exemple 302 :** 2-[4-(4-*tert*-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle

Base libre. Point de fusion : 104-106 °C.

**Exemple 303 :** 2-[4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle

20 Base libre. Point de fusion : 130-132 °C.

**Exemple 304 :** *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 186-188 °C.

25 **Exemple 305 :** (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine

Base libre. Point de fusion : 143,9 °C.



**Exemple 306 :** (*S*)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 206,3 °C.

5 **Exemple 307 :** (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)-phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 198-200 °C.

**Exemple 308 :** (1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 148-149 °C.

10 **Exemple 309 :** *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}cyclohexanamine

Base libre. Point de fusion : 217-218 °C.

**Exemple 310 :** 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline

15 Chlorhydrate. Point de fusion : 216-217 °C.

**Exemple 311 :** (*S*)-1-cyclohexyl-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 238-241 °C.

20 **Exemple 312 :** (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 180-186 °C.

**Exemple 313 :** 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Base libre. Point de fusion : 125 °C.

25 **Exemple 314 :** *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 213,9 °C.

**Exemple 315 :** *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}cyclohexanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : se décompose à partir de 250 °C.

5 **Exemple 316 :** 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-2,6-di*tert*-butylphénol

Chlorhydrate. Point de fusion : 222-228 °C.

**Exemple 317 :** 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle

Chlorhydrate. Point de fusion : 165-166 °C.

10 **Exemple 318 :** (*R*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine

Chlorhydrate. Point de fusion : 188,2 °C.

**Exemple 319 :** 2,6-di*tert*-butyl-4-[4-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yl]phénol

15 Le composé de l'exemple 289 peut être obtenu selon un protocole analogue à celui décrit pour le composé de l'exemple 38, étape E de la demande de brevet PCT WO 99/09829, excepté le fait que le bromopyruvate d'éthyle remplace le 3-chloroacétoacétate dans l'étape 38.C et que l'hydru de disobutylaluminium remplace l'hydru de lithiualuminium dans l'étape 38.E.

20 Alternativement, ce composé peut aussi être obtenu selon la procédure décrite dans *J. Med. Chem.* (1996), 39, 237-245. Solide blanc. Point de fusion : 123-124°C. MH<sup>+</sup> = 319.

**Exemple 320 :** chlorhydrate de *mé*ta-[4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N*-méthylméthanamine

25 320.1) Mélange de *mé*ta-2-chloro-1-[1-(chloroacétyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]éthanone et de *para*-2-chloro-1-[1-(chloroacétyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl]éthanone

30 Du 1-(chloroacétyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole (3,9 g ; 20 mmol) est dissous dans du disulfure de carbone (40 ml). AlCl<sub>3</sub> (6,15 g ; 46 mmol) est ajouté lentement puis le chlorure de chloroacétyle (1,835 ml ; 22 mmol) est additionné goutte à goutte au mélange qui est ensuite chauffé à reflux durant 18 heures. Après refroidissement du

milieu réactionnel, le CS<sub>2</sub> est décanté et de l'eau glacée contenant du HCl concentré ajoutée. Après extraction avec du dichlorométhane, la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium avant d'être filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu (un mélange 50/50 des isomères méta et para) est obtenu par purification par cristallisation dans de l'acide acétique glacial. Solide de couleur blanche (1,6 g ;  
5 rendement de 30%).

MH+ = 271.

*320.2) méta-2-chloro-1-(2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)éthanone*

L'intermédiaire 320.1 (mélange d'isomères ; 1,6 g ; 6,0 mmol) est dissous à chaud dans  
10 un mélange d'acide acétique (10 ml) et de HCl à 20% (2 ml). Le milieu réactionnel est porté à reflux durant 24 heures. Après évaporation puis purification par cristallisation du chlorhydrate dans l'acide acétique glacial pour séparer le mélange d'isomères. L'isomère méta cristallise sous forme de solide marron (l'isomère para reste dans les eaux mères) avec un rendement de 47%. Point de fusion : décomposition à partir de  
15 158 °C.

MH+ = 196.

La structure méta du composé a été établie par RMN/NOESY.

**Exemple 321 :** chlorhydrate de 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol

20 *321.1) 6-hydroxy-N-méthoxy-N,2,5,7,8-pentaméthyl-2-chromanecarboxamide*

A une solution de 5,0 g (20,0 mmol) de l'acide (R,S) 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxylique (Trolox®) dans 175 ml de DMF, on ajoute successivement 2,2 g (22,0 mmol) de chlorhydrate de O,N-diméthylhydroxylamine, de la triéthylamine (6,2 ml), 3,0 g (22,0 mmol) d'hydroxybenzotriazole et 4,2 g (22,0 mmol) de  
25 chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide. Après avoir agité le mélange réactionnel une nuit durant à 25 °C, on dilue l'ensemble avec de l'eau glacée et l'agitation est maintenue 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 100 ml de l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%, à l'eau, avec une solution  
30 d'acide citrique aqueuse à 10% et finalement avec une solution de chlorure de sodium saturée. La solution organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther pour conduire à un solide de couleur blanche avec un rendement de 63%. Point de fusion : 139-140 °C.

35 MH+ = 294.

321.2) *1-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)éthanone*

A une solution de 2,93 g (10,0 mmol) de l'intermédiaire 291.1 dans 100 ml de THF, on ajoute goutte à goutte à la température de -30 °C une solution de méthyllithium (1,6 M ; 31,25 ml ; 50,0 mmol) et on laisse le mélange sous agitation 1 heure à -10 °C. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec NH<sub>4</sub>Cl en solution aqueuse saturée. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée finalement avec du chlorure de sodium en solution aqueuse saturée avant d'être ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther diisopropylique pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 80,7%. Point de fusion : 97-98 °C. MH<sup>+</sup> = 248.

321.3) *2-bromo-1-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)éthanone*

L'intermédiaire 321.2 (0,777 g ; 3,13 mmol) est dissous dans de l'éthanol (25 ml) sous courant d'argon. La solution est refroidie vers 0 °C et du brome (0,18 ml ; 4,20 mmol) est ajouté en une seule portion (voir *J. Am. Chem. Soc.* (1999), 121, 24), puis le mélange est agité une demi-heure en laissant la température revenir à température ambiante. L'excès de brome est éliminé par barbotage d'argon puis on laisse le mélange sous agitation durant 2 heures et demie. L'éthanol est évaporé et le produit obtenu est purifié par cristallisation dans le toluène. Après filtration et lavage avec de l'isopentane, on obtient un solide marron avec un rendement de 36%. Point de fusion : décomposition à partir de 125 °C. MH<sup>+</sup> = 326.

321.4) *chlorhydrate de 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol*

Le protocole expérimental utilisé est analogue à celui décrit pour le composé 30.2 de l'exemple 30, l'intermédiaire 321.3 étant utilisé comme produit de départ à la place de l'intermédiaire 30.1, et le benzène remplaçant le toluène comme solvant. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans un minimum de dichlorométhane pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 48%. Point de fusion : 153-155 °C. MH<sup>+</sup> pour la base libre = 333.

**Exemple 322 : chlorhydrate de *N*-{[4-(9*H*-carbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine**

**322.1) 9-acétyl-9*H*-carbazole**

5 Ce composé est obtenu selon *Tetrahedron* (1980), 36, 3017-3019. Le carbazole (10 g ; 60 mmol) est mis en suspension dans 150 ml d'anhydride acétique. De l'acide perchlorique à 70% (0,5 ml) est ajouté. Après une demi-heure d'agitation à température ambiante, le mélange est versé sur de la glace et le précipité formé est filtré. Après séchage sous vide, redissolution dans du dichlorométhane et traitement au noir animal, on filtre sur célite, évapore les solvants et recristallise le produit dans de l'heptane. On obtient ainsi 12 g de cristaux bruns (rendement de 90%). Point de fusion : 70-71 °C (littérature : 72-74 °C).

**322.2) 1-(9-acétyl-9*H*-carbazol-2-yl)-2-chloroéthanone**

15 Ce composé est obtenu selon un protocole analogue à celui de l'étape 320.1 de l'exemple 320, en utilisant 5 g (24 mmol) de l'intermédiaire 322.1. On obtient 5,4 g du composé attendu (rendement de 79%). Solide blanc. Point de fusion : 175-176 °C. MH<sup>+</sup> = 285.

**322.3) 1-(9*H*-carbazol-2-yl)-2-chloroéthanone**

20 L'intermédiaire 322.2 (2,85 g ; 1 mmol) est mis en suspension dans un mélange d'acide acétique (50 ml) et de HCl concentré (5 ml). Le milieu réactionnel est porté 2 heures à reflux avant d'être laissé revenir à température ambiante. Le nouveau précipité formé est filtré. Après séchage sous vide, on obtient 1,9 g d'un solide verdâtre (rendement de 78%). Point de fusion : 203-204 °C.

**322.4) chlorhydrate de *N*-{[4-(9*H*-carbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine**

25 Ce composé est obtenu selon un protocole analogue à celui de l'étape 30.2 à partir de 487 mg (2 mmol) de l'intermédiaire 322.3 et de 408 mg (2 mmol) de 2-amino-2-thioxoéthyl(méthyl)carbamate de *tert*-butyle. On obtient 300 mg du produit attendu (rendement de 43%). Solide blanc. Point de fusion : > 250 °C. MH<sup>+</sup> pour la base libre = 309.

## Etude pharmacologique des produits de l'invention

### Etude des effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327.

#### 5 a) *Préparation mitochondriale de cortex de rats*

La préparation mitochondriale de cortex de rats est réalisée selon la méthode décrite dans Cesura A M, Galva M D, Imhof R et Da Prada M, *J. Neurochem.* **48** (1987), 170-176. Les rats sont décapités et leurs cortex prélevés, homogénéisés dans 9 volumes d'un tampon sucrose 0,32 M tamponné à pH 7,4 avec 5 mM d'HEPES, puis centrifugés à 10 800 g pendant 20 minutes. Les surnageants sont récupérés et les culots lavés 2 fois avec le tampon sucrose 0,32 M comme précédemment. Les surnageants récoltés sont centrifugés à 10000g pendant 20 minutes. Les culots obtenus sont mis en suspension dans un tampon Tris (50 mM Tris, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,5 mM EGTA, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4) et centrifugés à 10000g pendant 20 minutes. Cette étape est répétée 2 fois, et le culot final, correspondant à la fraction mitochondriale, est conservé à -80 °C dans le tampon Tris. Le contenu protéique de la préparation est déterminé par la méthode de Lowry.

#### b) *Liaison du [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327*

Dans un tube Eppendorf, 100 µl de la préparation mitochondriale (2 mg protéine/ml) sont incubés pendant 1 heure à 37 °C en présence de 100 µl de [<sup>3</sup>H] Ro 19-6327 (33 nM, concentration finale) et 100 µl de tampon Tris contenant ou non les inhibiteurs. La réaction est arrêtée par l'addition de 1 ml de tampon Tris froid dans chaque tube, puis les échantillons sont centrifugés 2 minutes à 12000 g. Les surnageants sont aspirés et les culots lavés avec 1 ml de tampon Tris. Les culots sont ensuite solubilisés dans 200 µl de sodium dodécyl sulfate (20% poids/volume) pendant 2 heures à 70 °C. La radioactivité est déterminée par comptage des échantillons en scintillation liquide.

#### c) *Résultats*

Les composés des exemples 1, 3, 6, 22, 24 et 26 à 29 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 10 µM.

### Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) 186 : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot est conservé à -80 °C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxidation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37 °C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) 285, 203-206). Les composés des exemples 1 à 3, 6 à 17 et 20 à 30 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 10 µM.

### 25 Test de liaison sur les canaux sodiques de cortex cérébraux de rat

Le test consiste à mesurer l'interaction des composés vis-à-vis de la liaison de la batrachotoxine tritiée sur les canaux sodiques dépendants du voltage selon le protocole décrit par Brown (*J. Neurosci.* (1986), 6, 2064-2070).

### *Préparation des homogénats de cortex cérébraux de rat*

30 Les cortex cérébraux de rat Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, France) sont prélevés, pesés et homogénéisés à l'aide d'un broyeur Potter muni d'un piston en téflon (10 allers/retours) dans 10 volumes de tampon d'isolement dont la composition est la suivante (sucrose 0,32 M, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 5 mM, pH 7,4). L'homogénat subit une première

centrifugation à 1000 g pendant 10 minutes. Le surnageant est prélevé et centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot est repris dans le tampon d'isolement et centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot obtenu est remis en suspension dans du tampon d'incubation (HEPES 50 mM, KCl 5,4 mM, MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM, glucose 5,5 mM, chlorure de choline 130 mM pH 7,4) puis aliquoté et conservé à -80 °C jusqu'au jour du dosage. La concentration finale en protéines est comprise entre 4 et 8 mg/ml. Le dosage de protéines se fait par un kit commercialisé par BioRad (France).

#### *Mesure de la liaison de la batrachotoxine tritiée*

La réaction de liaison se fait en incubant pendant 1 h 30 à 25 °C 100 µl d'homogénat de cortex de rat contenant 75 µg de protéines avec 100 µl de [<sup>3</sup>H] batrachotoxine-A 20-alpha benzoate (37,5 Ci/mmol, NEN) à 5 nM (concentration finale), 200 µl de tétrodotoxine à 1 µM (concentration finale) et de venin de scorpion à 40 µg/ml (concentration finale) et 100 µl de tampon d'incubation seul ou en présence des produits à tester aux différentes concentrations. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 300 µM de veratridine et la valeur de cette liaison non spécifique est soustraite à toutes les autres valeurs. Les échantillons sont ensuite filtrés à l'aide d'un Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) en utilisant des plaques Unifilter GF/C préincubées avec 0,1 % de polyéthylène imine (20 µl/puits) et rincées 2 fois avec 2 ml de tampon de filtration (HEPES 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM, chlorure de choline 130 mM, BSA 0,01 %, pH 7,4). Après avoir ajouté 20 µl de Microscint 0<sup>®</sup>, la radioactivité est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Topcount, Packard). La mesure est réalisée en duplicat. Les résultats sont exprimés en % de la liaison spécifique de la batrachotoxine tritiée par rapport au témoin.

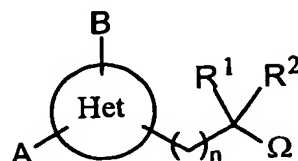
#### *Résultats*

Les composés des exemples 1, 6, 7, 11, 17, 31 à 38, 42, 43, 46 à 48, 53, 56, 57, 59 à 61, 64 à 80, 82 à 88, 92 à 95, 97, 105, 106, 108, 110, 113, 117, 118, 121 à 123, 125, 128, 130 à 139, 142 à 145, 149, 151, 152, 154, 162 à 166, 168 à 178, 181, 183 à 186, 188, 190 à 196, 198 à 206, 208 à 210, 212 à 218, 220 à 231, 233 à 250, 252 à 259, 261 à 281, 283 à 288 et 293 à 313 décrits ci-dessus présentent tous une CI<sub>50</sub> inférieure ou égale à 1 µM. En outre, les composés des exemples 3, 9, 10 et 28 à 30 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure ou égale à 3,5 µM.



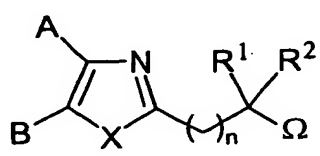
# Revendications

## 1. Utilisation d'un produit de formule générale (I)

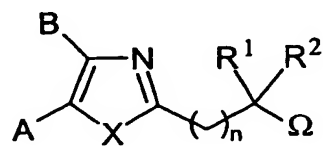


(I)

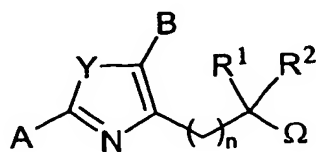
sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la  
5 formule générale (I) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



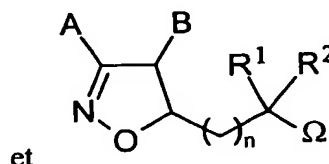
(I)<sub>1</sub>



(I)<sub>2</sub>



(I)<sub>3</sub>

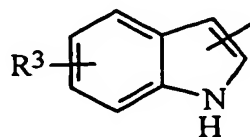


(I)<sub>4</sub>

dans lesquelles

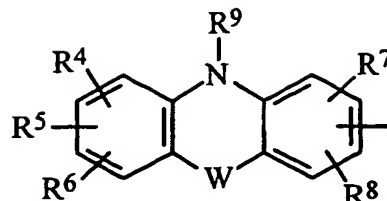
A représente

soit un radical



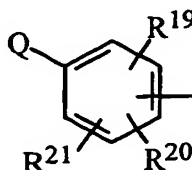
dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou  
10 alkyle,

soit un radical



- dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,  $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,  $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,  $R^9$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{15}$ ,  $R^{15}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{16}R^{17}$ ,  $R^{16}$  et  $R^{17}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{16}$  et  $R^{17}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou  $-O-$ ,  $-S-$  ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

soit un radical

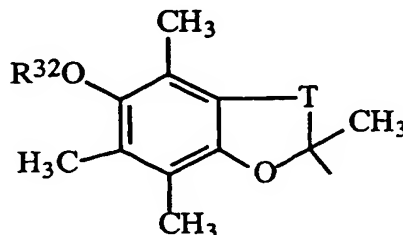


- dans lequel Q représente H,  $-OR^{22}$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-NR^{23}R^{24}$ , un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène,

- un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou  $-NR^{10}R^{11}$  et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou encore Q représente un radical  $-COPh$ ,  $-SO_2Ph$  ou  $-CH_2Ph$ , ledit radical  $-COPh$ ,  $-SO_2Ph$  ou  $-CH_2Ph$  étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- 5  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3
- 10 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
- $R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,
- $R^{13}$  et  $R^{14}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{13}$  et  $R^{14}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle
- 15 éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
- $R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux
- 20 alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- $R^{23}$  et  $R^{24}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical  $-CO-R^{25}$ ,
- $R^{25}$  représentant un radical alkyle,
- et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe
- 25 OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro,  $-SO_2NHR^{49}$ ,  $-CONHR^{55}$ ,  $-S(O)_qR^{56}$ ,  $-NH(CO)R^{57}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  ou  $NR^{27}R^{28}$ ,
- $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{29}$ , ou bien  $R^{27}$  et  $R^{28}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un
- 30 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
- $R^{49}$  et  $R^{55}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
- 35 q représentant un entier de 0 à 2,
- $R^{56}$  et  $R^{57}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,
- $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,

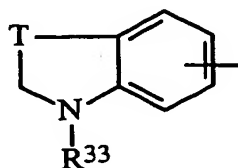
$R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
5 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou 2,

soit enfin un radical



10 dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe  $-COR^{12}$ , ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un

20 hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

$R^{12}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou  $NR^{13}R^{14}$ ,

R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>13</sup> et R<sup>14</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
 5 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

X représente S ou NR<sup>38</sup>,

R<sup>38</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle,  
 10 alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle,  
 15 aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

20 Z<sup>1</sup> et Z<sup>2</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,

R<sup>39</sup> et R<sup>41</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

R<sup>40</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou

25 NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,

R<sup>42</sup> et R<sup>43</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore  
 30 l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,

35 R<sup>70</sup> et R<sup>71</sup> représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux  
5 choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,

$Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,

10  $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux  $NR^{46}R^{47}$  ou  $OR^{48}$ , dans lesquels :

$R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  
15  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  ou  $-SO_2R^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle  
20 ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,

$Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{52}-$  ou  $-S-$ ,

ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non  
25 aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,

$R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

30  $R^{51}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou  $NR^{58}R^{59}$ , ou encore un radical aryle ou  
35 aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

- $R^{58}$  et  $R^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
 $R^{53}$  et  $R^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  
5  $Z^7$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,  
 $R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,  
10 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,  
 $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle,  
15 alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,  
 $R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 $Z^8$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,  
 $R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
20 allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
 $R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,  
 $R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
25 et  $R^{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

étant entendu que lorsque Het est tel que le composé de formule générale (I) réponde à la sous-formule générale (I)<sub>4</sub>, alors :

- 30 A représente le radical 4-hydroxy-2,3-di-tertiobutyl-phényle ;

B, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent tous H ; et enfin

Ω représente OH ;

ou d'un sel de formule générale (I) définie ci-dessus

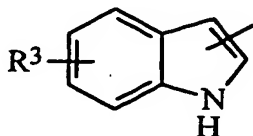
pour préparer un médicament destiné à avoir au moins l'une des trois activités suivantes :

- inhiber les monoamine oxydases, en particulier la monoamine oxydase B,
- inhiber la peroxydation lipidique,
- 5 - avoir une activité modulatrice vis-à-vis des canaux sodiques.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est tel que :

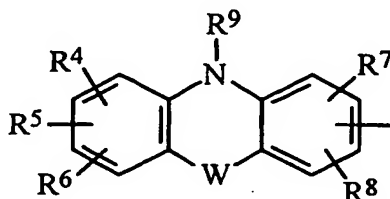
A représente

soit un radical



- 10 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

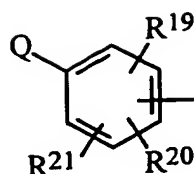
soit un radical



- dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
15 R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;



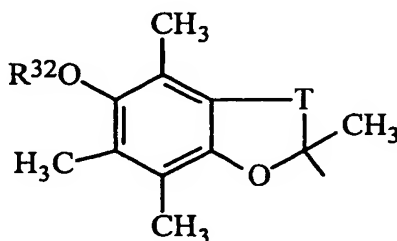
soit un radical



- dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, ou encore Q représente un radical -COPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
- R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,
- et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,
- R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
- q représentant un entier de 0 à 2,
- R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

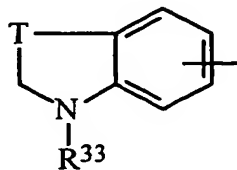
- $R^{29}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou  $-NR^{30}R^{31}$ ,  
 $R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle  
éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant  
5 l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

- 10 soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 15  $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle  
carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs  
substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
 $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou  
20 bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement  
substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote  
déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le  
groupe constitué des atomes O, N et S,  
et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

X représente S ou  $\text{NR}^{38}$ ,

$\text{R}^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

5 Y représente O ou S ;

$\text{R}^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^1\text{R}^{39}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{-COR}^{40}$ ,  $-(\text{CH}_2)_g\text{-NHCOR}^{70}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des  
10 radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(\text{CH}_2)_k\text{-Z}^2\text{R}^{39}$  ou  $-(\text{CH}_2)_k\text{-COR}^{40}$ ,

$\text{Z}^1$  et  $\text{Z}^2$  représentant une liaison, -O-,  $-\text{NR}^{41}-$  ou -S-,

15  $\text{R}^{39}$  et  $\text{R}^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  $\text{R}^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ ,

20  $\text{R}^{42}$  et  $\text{R}^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

et  $\text{R}^2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(\text{CH}_2)_g\text{-NHCOR}^{71}$ , ou encore

25 l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,

$\text{R}^{70}$  et  $\text{R}^{71}$  représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

30 ou bien  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(\text{CH}_2)_g\text{-Z}^3\text{R}^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy

35 linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano

ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,

$Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

R<sup>44</sup> et R<sup>45</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :

R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Z<sup>4</sup>R<sup>50</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COOR<sup>51</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CONHR<sup>51</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>51</sup>, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>5</sup>R<sup>50</sup> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>,

Z<sup>4</sup> et Z<sup>5</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,

ou R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-,

R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, ou encore un radical aryle ou aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>7</sup>R<sup>60</sup> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>61</sup>,

Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,

R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,

arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe  
 5 constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

$R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,

$R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
 10  $Z^8$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{67}-$  ou -S-,

$R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

$R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,  
 15  $R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

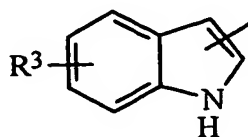
g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

20 et  $R^{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament préparé est plus spécialement destiné à inhiber les monoamine oxydases et à inhiber la peroxydation lipidique, les composés de formule générale (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables étant tels que :

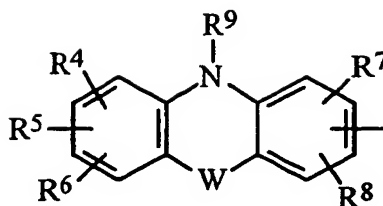
25 A représente

soit un radical



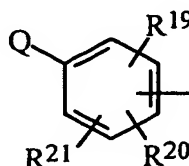
dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



- dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

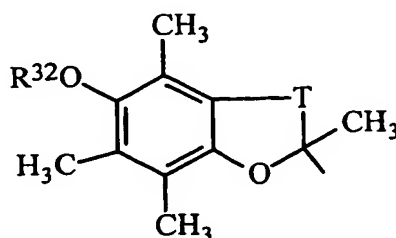
soit un radical



- dans lequel Q représente -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy, R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

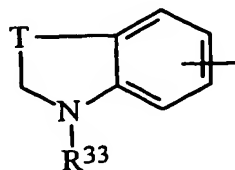
- et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle, alkényle, alkoxy ou  $NR^{27}R^{28}$ ,  
 $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{27}$  et  $R^{28}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 5 ou bien  $R^{27}$  et  $R^{28}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S ;

soit un radical



- 10 dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



- dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,  
 15  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,  
 $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs  
 20 substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
 $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant

l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

5  $R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cyanoalkyle,

Y représente O ou S ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, 10 arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,

15  $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  $R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,

20  $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy, et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,

$Z^3$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{45}-$  ou  $-S-$ ,

25  $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux  $NR^{46}R^{47}$  ou  $OR^{48}$ , dans lesquels :

30  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy,



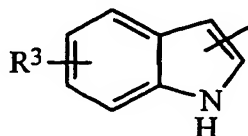
- nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  
 $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{52}-$  ou -S-,  
ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non  
5 aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe  
composé de  $-CH(R^{53})-$ ,  $-NR^{54}-$ , -O-, -S- et  $-CO-$ ,  
 $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou  
cyanoalkyle,  
10  $R^{51}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome  
d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone,  
un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou  $NR^{58}R^{59}$ ,  
 $R^{58}$  et  $R^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,  
15  $R^{53}$  et  $R^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
 $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,  
 $Z^7$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{62}-$  ou -S-,  
 $R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle,  
20 arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle,  
aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant  
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe  
constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-$   
25  $Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,  
 $R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle,  
alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,  
 $R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
30  $Z^8$  représentant une liaison, -O-,  $-NR^{67}-$  ou -S-,  
 $R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
 $R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle,  
alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,  
35  $R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,  
et  $R^{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que les composés de formule générale (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont tels que :

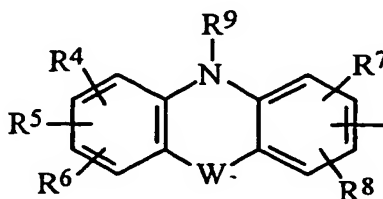
5 A représente

soit un radical



dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical

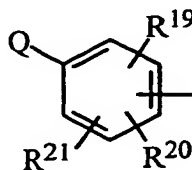


10 dans lequel R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸ représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou alkoxy,

R⁹ représente un atome d'hydrogène,

et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR¹⁸-, dans lequel R¹⁸ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

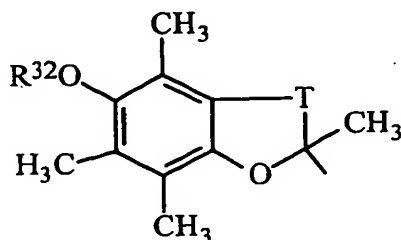
15 soit un radical



dans lequel Q représente -OR²², -SR²², un radical phényle substitué par un radical OH et éventuellement un ou des substituants additionnels choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, alkyle ou alkoxy,

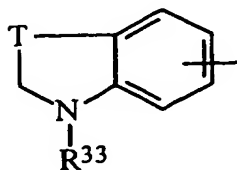
$R^{22}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 et  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe  
 OH ou  $SR^{26}$ , ou un radical alkyle ou alkoxy,  
 $R^{26}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

5 soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou -  
 10  $\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de  
 carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle  
 15 carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs  
 substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro ou alkoxy,  
 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cyanoalkyle,

20 Y représente O ou S ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, allényle,  
 allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ , aryle, aralkyle,

- arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,
- 5  $Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>41</sup>- ou -S-,  
 $R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,  
 $R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou
- 10 NR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>,  
 $R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,  
et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
- 15 B représente un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$ ,  
 $Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,  
 $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- $\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :
- 20  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué
- 25 par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  
 $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,
- 30 ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,

R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

5 R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>,

R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

10 R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,

15 R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

20 R<sup>61</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>,

R<sup>65</sup> et R<sup>66</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

Z<sup>8</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>67</sup>- ou -S-,

25 R<sup>63</sup> et R<sup>67</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

R<sup>64</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>,

30 R<sup>68</sup> et R<sup>69</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

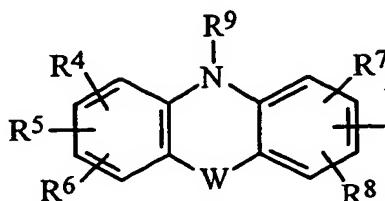
et R<sup>48</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que :

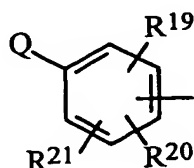
- A représente le radical

- soit le radical



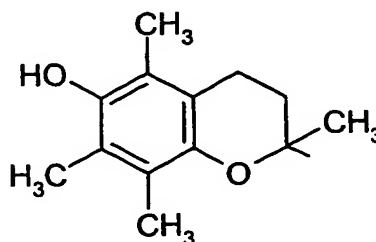
5 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ou alkoxy, R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène, et W n'existe pas, ou représente une liaison, -O- ou -S-,

- soit le radical

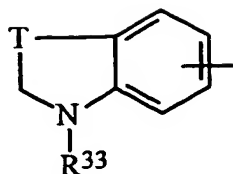


10 dans lequel Q représente OH, deux des radicaux R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino et le troisième représente un radical choisi parmi un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino ou dialkylamino,

- soit encore le radical

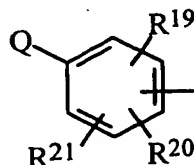


- soit enfin le radical



dans lequel T représente  $-CH_2-$  et  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène, un radical aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle ;

- B représente H ;
  - 5 • n représente 0 ou 1 ;
  - $R^1$  et  $R^2$  représentent tous deux H ;
  - $\Omega$  représente un radical  $NR^{46}R^{47}$  tel que  $NR^{46}R^{47}$  représente un radical N-pipérazinyle ou dans lequel l'un de  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représente H ou un radical cyanoalkyle ou hydroxyalkyle et l'autre représente H ou un radical alkyle.
- 10 6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que A représente le radical



dans lequel Q représente OH, deux des radicaux  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  et  $R^{21}$  représentent un radical alkyle et le troisième représente H.

7. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est l'un des composés suivants :

- 15 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2- {[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino)-
- 20 pentanenitrile ;

- 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-hexanenitrile ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 5 - 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 10 - {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 15 - 4-(2-[[4-(aminobenzyl)(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)-phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 4-(2-[[4-(aminobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-2-thiazoléméthanamine ;
- 20 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-25 1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 30 - 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol ;



- 4-[[4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-butanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(2-[[3-(nitrobenzyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(4-{2-[méthyl(2-propynyl)amino]éthyl}-1,3-oxazol-2-yl)phénol ;
- 5 - [2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl](méthyl)amino]acéto-nitrile ;
- 3-[2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl](méthyl)amino]-propanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol ;
- 10 - N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine ;
- (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-2,6-di(*tert*-butyl)-phénol ;
- 2,6-ditert-butyl-4-[4-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yl]phénol ;
- *mé*ta-[4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-méthylméthanamine ;
- 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol ;
- 15 - *N*-{[4-(9*H*-carbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est l'un des composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine ;
- 20 - 2-[[4-[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 2,6-di(*tert*-butyl)-4-(2-[[2-(hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 25 - 4-[[4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-butanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(4-{2-[méthyl(2-propynyl)amino]éthyl}-1,3-oxazol-2-yl)phénol ;
- [2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl](méthyl)amino]acéto-nitrile ;

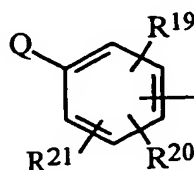
- 3-[-{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}(méthyl)amino]-propanenitrile ;

- 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

- 5 9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament préparé est plus spécialement destiné à avoir une activité modulatrice des canaux sodiques, les composés de formule générale (I) répondant aux formules générales (I)<sub>1</sub> et (I)<sub>2</sub> et étant tels que :

A représente le radical



- 10 dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup> ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, ou Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- 15 R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, cycloalkyle, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- 20 R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle, q représentant un entier de 0 à 2, R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,
- 25

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un

radical alkyle ou alkoxy, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique ;

X représente  $\text{NR}^{38}$  ou S,

5  $\text{R}^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

$\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkoxyalkyle, aminoalkyle,  $-(\text{CH}_2)_g\text{-NH-CO-R}^{70}$  ou un radical aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome  
10 halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro et d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino,

$\text{R}^{70}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un radical alkyle ou alkoxy ;

15  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  pris ensemble pouvant éventuellement former avec l'atome de carbone qui les porte un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

$\Omega$  représente OH ou un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ , dans lequel :

$\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,  $-\text{CO-NH-R}^{51}$ ,  $-\text{CO-O-R}^{51}$  ou  $-\text{SO}_2\text{-R}^{72}$  ou l'un des radicaux hétéroaryle, aralkyle, aryloxyalkyle ou arylimino éventuellement substitués sur  
20 le groupe hétéroaryle ou aryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino,

$\text{R}^{51}$  représentant un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkoxyalkyle ou encore un radical aryle ou aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment  
25 parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

30 et  $\text{R}^{72}$  représentant un radical alkyle, ou l'un des radicaux phényle ou aralkyle éventuellement substitués sur le noyau aromatique par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy ;

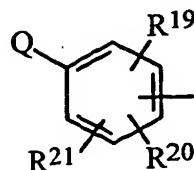
g représente un entier de 1 à 6 ; et enfin

n représente un entier de 0 à 6.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que :

A représente :

- le radical



dans lequel Q représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, le groupe OH, un radical alkoxy, dialkylamino ou phényle,  
 5 et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, cycloalkyle, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,  
 R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 10 R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,  
 q représentant un entier de 0 à 2,  
 R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy ;

15 - ou un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

B représente H, alkyle, ou phényle ;

n représente 0 ou 1 et de préférence 0 ;

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tels que :

20 - R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent indépendamment H, un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, ou encore un radical aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy,

- ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble forment avec l'atome de carbone qui les porte un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

25 et Ω représente un radical OH ou un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> dans lequel R<sup>46</sup> représente H, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical alkylcarbonyle, un radical

alkylaminocarbonyle ou encore un radical benzyle éventuellement substitué par un radical alkoxy, et  $R^{47}$  représente H ;

11. Utilisation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que  $\Omega$  représente un radical  $NR^{46}R^{47}$ .

- 5 12. Utilisation selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée en ce que X représente le radical  $NR^{38}$  dans lequel  $R^{38}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle.

13. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le composé de formule générale (I) est l'un des composés suivants :

- 10 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;  
- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;  
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 15 - 4-(2-[[benzyl(méthyl)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;  
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;  
- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;
- 20 - 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;  
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-1H-imidazole-2-méthanamine ;  
- 3-[2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl](méthyl)amino]-propanenitrile ;
- 25 - 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol ;  
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle ;  
- N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]pentanamide ;  
- N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-1-butanesulfonamide ;  
- 4-[2-(2-[[butylamino)carbonyl]amino]éthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 30 - N-[(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthyl]cyclobutanamine ;

- N-[1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine ;
- N-{1-[4-(3-bromophényl)-1H-imidazol-2-yl]-5-méthylhexyl}-N-cyclohexylamine ;
- N-{1-[4-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]heptyl}cyclohexanamine ;
- (4-phényl-1H-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- 5 - (1S)-3-méthyl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-1-butanamine ;
- 2-[4-(4-phénoxyphényl)-1H-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- (R,S)-N-[2-(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-1-butanamine ;
- (1R)-N-benzyl-1-(4,5-diméthyl-1,3-oxazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine ;
- 10 - (R,S)-N-benzyl-2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-éthanamine ;
- N-{(S)-cyclohexyl[4-(4-méthylsulfonylphényl)-1H-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclohexanamine ;
- (1R)-N-benzyl-2-phényl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 15 - (1R)-2-(1H-indol-3-yl)-N-(2-phényléthyl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1R)-N-benzyl-2-(1H-indol-3-yl)-N-méthyl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- N-benzyl(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (1R)-1-(4-*tert*-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthylcarbamate de *tert*-
- 20 butyle ;
- (1R)-N-benzyl-1-(1-benzyl-4-*tert*-butyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)éthanamine ;
- 1-méthyl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine ;
- N-[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-1-hexanamine ;
- 25 - (R,S)-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)heptylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (R,S)-N-benzyl-1-(1-benzyl-4-phényl-1H-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- N-benzyl-N-[(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)méthyl]-1-hexanamine ;
- N-benzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)-N-méthylméthanamine ;

- (R,S)-4-(2-{1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pentanamine ;
- *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-3,3-diméthyl-butanamide ;
- 5 - (R,S)-*N,N*-dihexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-*N*-hexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- 10 - (R,S)-*N*-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-(4-chlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-[4-(3-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylamine ;
- (R,S)-*N*-(2-chlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-(2-fluorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- 15 - (R,S)-*N*-butyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-isopentyl-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]amine ;
- (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-*N*-hexyl-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-pentyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine ;
- 20 - (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de butyle ;
- (R,S)-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]cyclopentanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylamine ;
- (R,S)-*N*-{1-[4-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl}-cyclohexanamine ;
- 25 - *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-cyclohexyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclobutanamine ;
- (R,S)-*N*-{1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl}-cyclobutanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclobutanamine ;

- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclobutanamine ;
- *N*-{( *S*)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclobutanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 5 - ( *R,S*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine ;
- ( *R,S*)-2-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- ( *R,S*)-2-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylamine ;
- (1*S*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 10 - (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 15 - *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]benzamide ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de benzyle ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl)éthanamine ;
- *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl)éthyl]benzamide ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-nitrophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de
- 20 *tert*-butyle ;
- (4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-2-pyrimidinamine ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-nitrophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthanamine ;
- 25 - (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-phénoxyéthyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-1-(4-*tert*-butyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthylamine ;
- *N*-benzyl(1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- 30 - (1*R*)-2-(1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;



- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(2-phénoxyéthyl)-1-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl)éthanamine ;
- 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-2-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 5 - 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine ;
- *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-*N*-phénylurée ;
- *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]benzène-carboximidamide ;
- (1*R*)-*N*-(cyclohexylméthyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-
- 10 2-yl)éthanamine ;
- (R,S)-*N*<sup>1</sup>-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1,5-pentanediamine ;
- (R,S)-5-(benzylamino)-5-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)pentylcarbamate de *tert*-butyle ;
- *N*-[(1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-4-méthoxybenzène-carboximidamide ;
- 15 - (R,S)-2-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylamine ;
- *N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine ;
- (1*R*)-3-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)butylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-3-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine ;
- (R,S)-phényl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 20 - 1-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-phényl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylamine ;
- (1*R*)-3-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)propylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-3-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 25 - (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl(phényl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-
- 2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-3-phényl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;

- (R,S)-*N*-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]pentyl}-cyclohexanamine ;
- 4-(2-{{{*tert*-butoxycarbonyl)amino}méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N,N*-diméthylméthanamine ;
- 5 - *N*-benzyl-2-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-propanamine ;
- 4-(1-benzyl-2-{{{*tert*-butoxycarbonyl)amino}méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (R,S) 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptylamine ;
- 10 - (1-benzyl-4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- *N,N*-dibenzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- 4-(2-{{{*tert*-butoxycarbonyl)amino}méthyl}-1-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 15 - (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 4-(2-{{{*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino}méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 20 - 4-(2-{{(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-cyclohexyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (1*R*)-2-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 4-(2-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 25 - méthyl[(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]carbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine ;
- (4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-méthylméthanamine ;
- (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl(méthyl)carbamate de *tert*-butyle ;
- (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 30 - *N*-méthyl-(5-méthyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;

- (R,S)-*N,N*-dibenzyl-1-(1-benzyl-4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-*N*-méthylméthanamine ;
- 5 - *N*-benzyl(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- *N*-benzyl-2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 4-(2-[[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phényl-1-propanamine ;
- 4-(2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-phénylpropyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-
- 10 1,1'-biphényle ;
- *N*-benzyl(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phényl-1-propanamine ;
- 4-(2-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 15 - 4-[2-(2-[[(*tert*-butylamino)carbothioyl]amino]éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)pentylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pentanamine ;
- 20 - *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-hexanamine ;
- 4-[2-(2-[[(*tert*-butylamino)carbonyl]amino]éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- *N*-benzyl-3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylamine ;
- 25 - (R,S)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)pentylamine ;
- (R,S)-1-[4-(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-1-[4-(2-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-1-[4-(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-[4-(2-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylamine ;

- (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pentanamine ;
- (R,S)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (R,S)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 5 - (R,S)-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptylamine ;
- (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-4-(2-{1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]heptyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- 10 - 4-(2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (1*S*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)propylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*S*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 15 - (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-méthylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(2-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-hexanamine ;
- 4-[2-(2-[(néopentyloxy)carbonyl]amino)éthyl]-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 20 - (1*S*)-*N*-benzyl-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]benzonitrile ;
- (R,S)-1-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (1*R*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)butylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 4-(2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 25 - (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine ;
- (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-2,6-di(*tert*-butyl)-phénol ;
- (1*R*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine ;

- (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-butanamine ;
- (R,S)-*N*-(3-chlorobenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-4-{2-[1-(benzylamino)heptyl]-1*H*-imidazol-4-yl}benzonitrile ;
- 5 - (R,S)-4-[2-(1-aminoheptyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-*N,N*-diéthylaniline ;
- (1*R*)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (R,S)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-[4-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- *N*-[(1*S*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]propyl]-1-butanamine ;
- 10 - (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (R,S)-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]-*N*-propylamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-4-{2-[1-(benzylamino)heptyl]-1*H*-imidazol-4-yl}benzonitrile ;
- (R,S)-*N*-(4-méthoxybenzyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- 15 - (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-*N*-(1-{4-[4-(diéthylamino)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}heptyl)amine ;
- (R,S)-1-[4-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthylhexylcarbamate de
- 20 *tert*-butyle ;
- (R,S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthyl-1-hexanamine ;
- (R,S)-*N*-isobutyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthyl-1-hexanamine ;
- (R,S)-*N*-benzyl-1-[4-(4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-heptanamine ;
- 25 - 4-[2-(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{1-[(butoxycarbonyl)amino]-1-méthyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(isobutoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (R,S)-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]cyclobutanamine ;
- 4-(2-{(1*S*)-1-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;

- 4-(2-((1*R*)-1-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- 4-(2-{2-[(méthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(propoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 5 - 4-(2-{2-[(éthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-[2-(1-[(benzyloxy)carbonyl]amino)-1-méthyléthyl]-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- (*R,S*)-*N*-isopropyl-*N*-[1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]amine ;
- *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-cyclohexanamine ;
- 10 - (*R,S*)-*N*-{1-[4-(3,4-dichlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]heptyl}-cyclohexanamine ;
- 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- (*R,S*)-*N*-[1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]-cyclohexanamine ;
- (*R,S*)-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylamine ;
- *N*-{[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- 15 - 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate d'hexyle ;
- (*R,S*)-*N*-{2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-cyclobutanamine ;
- (*R,S*)-*N*-{1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-4-méthylpentyl}-cyclohexanamine ;
- 20 - (*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (*R,S*)-cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-2-propanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- 25 - (*R,S*) *N*-(cyclohexylméthyl)-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-heptanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (*R,S*)-*N*-{cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- 30

- (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- 2-[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 4-[2-(2-[[cyclohexyloxy]carbonyl]amino)éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-  
5 cyclobutanamine ;
- 4-[2-(2-[[cyclopentyloxy]carbonyl]amino)éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- (*R,S*)-*N*-{1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-5-méthylhexyl}-  
cyclohexanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-  
10 méthanamine ;
- (*R,S*)-*N*-{cyclopentyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclobutanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-  
yl]méthyl} cyclobutanamine ;
- *N*-{(1*R*)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-2-méthylpropyl}-cyclohexanamine ;
- 15 - *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-  
cyclobutanamine ;
- 2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-  
cyclohexanamine ;
- 20 - 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 4-bromo-4'-(2-[2-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(méthylsulfanyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-  
cyclohexanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclohexanamine ;
- 25 - *N*-[(*S*)-{4-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}(cyclohexyl)méthyl]-  
cyclohexanamine ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclobutylméthyle ;
- 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclobutylméthyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-  
30 yl]méthyl} cyclohexanamine ;

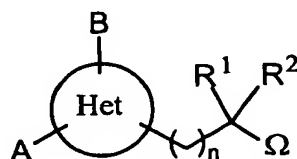
- 4-[2-(2-{{(2-méthoxyéthoxy)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- (*S*)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-méthanamine ;
- 5 - 4-(2-{{(*S*)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-diéthylaniline ;
- 2,6-di*tert*-butyl-4-(2-{{(*S*)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)phénol ;
- 4-{2-[(*S*)-cyclohexyl(cyclohexylamino)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline ;
- 10 - (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2-[4-(4-*tert*-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 15 - *N*-{{(*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)cyclohexanamine ;
- *N*-[(*S*)-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl](cyclohexyl)méthyl]cyclohexanamine ;
- 2-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 20 - 2-{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cycloheptanamine ;
- 2-[4-(4-*tert*-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 2-[4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 25 - *N*-{{(*S*)-cyclohexyl{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclohexanamine ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine ;
- (*S*)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-méthanamine ;
- 30 - (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine ;



- (1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthanamine ;
- *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-cyclohexanamine ;
- 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline ;
- 5 - (*S*)-1-cyclohexyl-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclohexanamine ;
- 10 - *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-cyclohexanamine ;
- 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-2,6-di*tert*-butylphénol ;
- (*R*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;

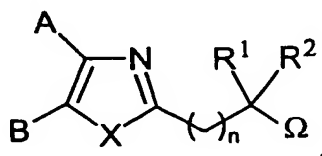
15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

14. A titre de médicament, un produit de formule générale (II)

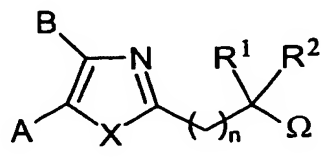


(II)

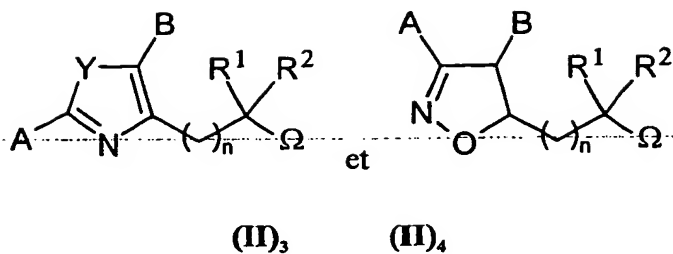
sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (II) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



(II)<sub>1</sub>



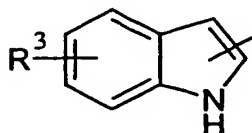
(II)<sub>2</sub>



dans lesquelles

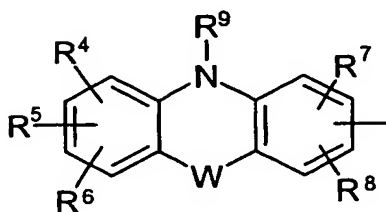
A représente

soit un radical



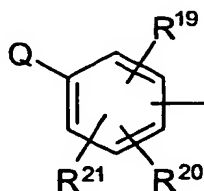
5 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

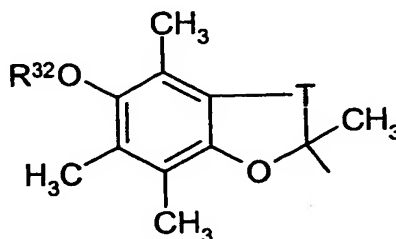
soit un radical



- dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou
- 5 encore Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10 ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou
- 15 thiomorpholine,
- R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou
- 20 un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,
- et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- 25 R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires
- 30 étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
- 35 q représentant un entier de 0 à 2,
- R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,
- R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

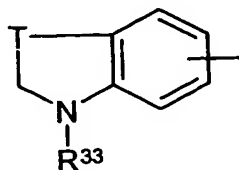
$R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
5 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
10 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de  
15 carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
 $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  
20  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S,

et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle,  
5 alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle,  
cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle,  
alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle,  
10 aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des  
radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-  
même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe  
constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino,  
alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

15  $Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

$R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène  
ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou

20  $NR^{42}R^{43}$ ,

$R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle,  
cyanoalkyle ou alkoxy,

et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle,  
25 cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore  
l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe  
aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe  
composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro,  
amino, alkylamino ou dialkylamino,

30  $R^{70}$  et  $R^{71}$  représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un  
carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un  
radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux

choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,

5  $Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,

R<sup>44</sup> et R<sup>45</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;

$\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :

10 R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Z<sup>4</sup>R<sup>50</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COOR<sup>51</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CONHR<sup>51</sup> ou -SO<sub>2</sub>R<sup>51</sup>, ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyl, arylimino, aralkylcarbonyl, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, 15 aryloxyalkyle, arylcarbonyl, arylimino, aralkylcarbonyl, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyl étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>5</sup>R<sup>50</sup> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>51</sup>,

Z<sup>4</sup> et Z<sup>5</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,

20 ou R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-,

R<sup>50</sup> et R<sup>52</sup>, représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou 25 cyanoalkyle,

R<sup>51</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils intervient, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, 30 allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, ou encore un radical aryle ou aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R<sup>58</sup> et R<sup>59</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

35 R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>7</sup>R<sup>60</sup> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COR<sup>61</sup>,

Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-,

$R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le  
 5 groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

$R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,

$R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

$Z^8$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{67}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

$R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,

$R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

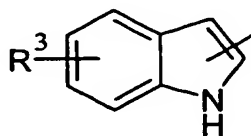
20  $g$  et  $p$ , chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et  $k$  et  $n$ , chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

et  $R^{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical cyanoalkyle ;

étant entendu que l'une au moins des caractéristiques suivantes doit être présente :

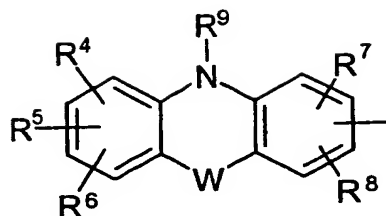
- Het est un cycle thiazole, oxazole ou isoxazoline, et

25 A représente un radical



dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

ou A représente un radical



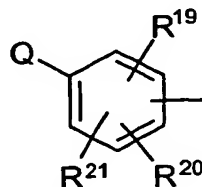
dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  et  $R^8$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

5

$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou  $-NR^{18}-$ , dans lequel  $R^{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

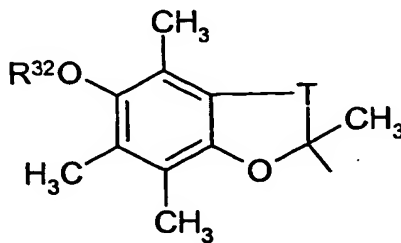
ou A représente un radical



10

dans lequel Q représente OH ou Q représente un radical phényle substitué par un radical OH et un ou des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical OH, alkyle, alkoxy ou  $-NR^{10}R^{11}$  dans lequel  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore A représente un radical

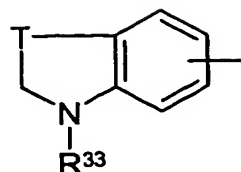


15

dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,



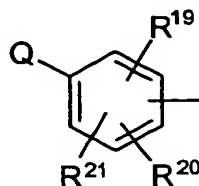
ou enfin A représente un radical



dans lequel le radical  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,  $\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone,  $R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$  ;

- Het est un cycle imidazole,

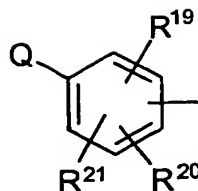
A représente un radical



dans lequel Q représente OH,

et  $\Omega$  représente  $NR^{46}R^{47}$  dans lequel  $R^{46}$  ou  $R^{47}$  représente un radical aminophényle, nitrophényle, aminophénylcarbonyle, nitrophénylcarbonyle, aminophénylalkyle ou nitrophénylalkyle ;

- A représente un radical



- 5 B représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,

et l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente l'un des radicaux arylalkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués ;

- A représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- 10 -  $\Omega$  représente  $NR^{46}R^{47}$  et l'un de  $R^{46}$  et  $R^{47}$  représente un radical alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle ;
- l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- aucun de  $R^1$  et  $R^2$  ne représente H ;
- $n = 1$  et A représente un radical biphényle, phénoxyphényle, phénylthiophényle, phénylcarbonylphényle ou phénylsulfonylphényle ;
- 15

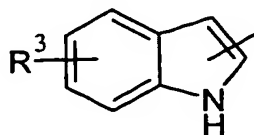
ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un produit de formule générale (II).

15. Médicament selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'en outre, au choix :

- i.  $n = 0$ ,

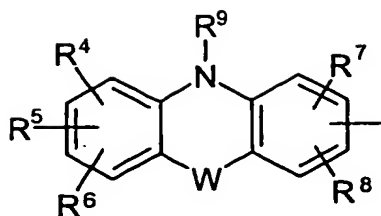
Het est un cycle oxazole, thiazole ou isoxazoline

- 20 A représente un radical



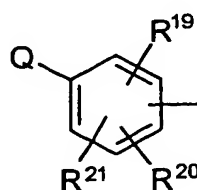
dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

ou A représente un radical



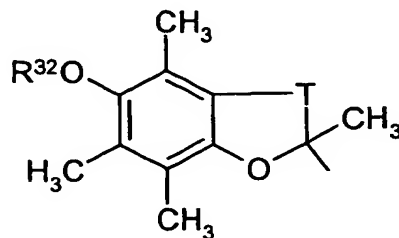
dans lequel  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  et  $R^9$  représentent des atomes d'hydrogène et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>- dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

5 ou A représente un radical



dans lequel Q représente OH et deux des radicaux R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent des radicaux alkyle,

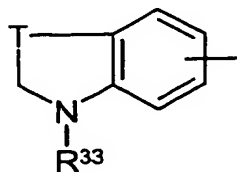
ou encore A représente un radical



dans lequel R<sup>32</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et T représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,

10

ou enfin A représente un radical



dans lequel le radical R<sup>33</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical -Σ-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>, Σ représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, et R<sup>34</sup> et R<sup>35</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

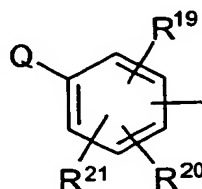
15

B représente H,

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
et Ω représente un radical NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> dans lequel l'un de R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représente un  
radical alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle et  
l'autre représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; ou

ii. n = 0,

A représente un radical



dans lequel Q représente un atome d'hydrogène ou un radical -OR<sup>22</sup> ou -SR<sup>22</sup> dans  
lequel R<sup>22</sup> représente un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué  
par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène,  
nitro et alkoxy,

R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, un  
radical SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro,  
-SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,

R<sup>26</sup> représentant un radical alkyle,

R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  
alkyle,

R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un  
atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,

q représentant un entier de 0 à 2,

R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un  
atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

et l'un de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ou bien  
aucun de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ne représente un atome d'hydrogène ; ou enfin

iii. n = 1,

A représente un radical biphényle ou cyclohexylphényle,

B représente un atome d'hydrogène,

R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent chacun un atome d'hydrogène,

et  $\Omega$  représente un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{46}$  représente un radical  $-\text{COOR}^{51}$ ,  $\text{R}^{51}$  représentant un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou alkoxyalkyle et  $\text{R}^{47}$  représentant un atome d'hydrogène.

16. Médicament selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des  
5 composés suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 10 - 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-pentanenitrile ;
- 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-hexanenitrile ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-  
15 4-yl)phénol ;
- 4-(2-{[benzyl(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-{2-[(méthyl-4-nitroanilino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl}-1,3-thiazol-  
4-yl)phénol ;
- 20 - {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle ;
- 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[méthyl(4-nitrobenzyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-  
yl)phénol ;
- 25 - 4-(2-{[(4-aminobenzyl)(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)-  
phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-{[(4-nitrobenzyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 4-(2-{[(4-aminobenzyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-  
30 2-thiazoléméthanamine ;

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminophényl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 5 - 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-nitrobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-N-(4-aminobenzoyl)-1H-imidazole-2-méthanamine ;
- 3-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazoleéthanol ;
- 10 - 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol ;
- 4-[[4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}(méthyl)amino]-butanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(2-[(3-nitrobenzyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(4-{2-[méthyl(2-propynyl)amino]éthyl}-1,3-oxazol-2-yl)phénol ;
- 15 - [{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}(méthyl)amino]acéto-nitrile ;
- 3-[{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}(méthyl)amino]-propanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol ;
- 20 - N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine ;
- 1-méthyl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine ;
- N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthyl]-3,3-diméthylbutanamide ;
- (S)-cyclohexyl(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)méthylamine ;
- N-[1-(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine ;
- 25 - N-[(S)-cyclohexyl(4-cyclohexyl-1H-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- N-[(S)-cyclohexyl(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclobutanamine ;
- N-[(S)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1H-imidazol-2-yl]méthyl]-cyclobutanamine ;
- N-[(S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclobutanamine ;
- 30 - N-[(S)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1H-imidazol-2-yl]méthyl]-cyclobutanamine ;

- 2-[4-(4-phénoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(méthylsulfanyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclohexanamine ;
- (1*R*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine ;
- 5 - (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine ;
- 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine ;
- *N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine ;
- 1-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 10 - (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- *N*-benzyl-2-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-propanamine ;
- (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthylcarbamate de *tert*-
- 15 butyle ;
- 4-(2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-cyclohexyléthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 20 - *N*-benzyl-2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine ;
- 4-(2-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-[2-(2-{[(*tert*-butylamino)carbothioyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 25 - 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-hexanamine ;
- 4-[2-(2-{[(*tert*-butylamino)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- *N*-benzyl-3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 30 - 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylamine ;

- 4-[2-(2-{{(néopentyloxy)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]pentanamide ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle ;
- 4-[2-(2-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 5 - N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-butanesulfonamide ;
- 4-[2-(2-{{(butylamino)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{1-[(butoxycarbonyl)amino]-1-méthyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(isobutoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- 10 - 4-(2-{2-[(méthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(propoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(éthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-[2-(1-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-1-méthyléthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 15 - *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-cyclohexanamine ;
- 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate d'hexyle ;
- (*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- 20 - (*R,S*)-cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- *N*-{{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-2-propanamine ;
- *N*-{{(*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- *N*-{{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- 25 - *N*-{{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (*R,S*)-*N*-{cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;

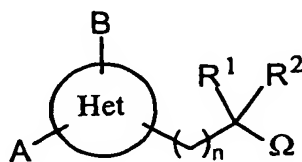


- 2-[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 4-[2-(2-{{{(cyclohexyloxy)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclobutanamine ;
- 5 - 4-[2-(2-{{{(cyclopentyloxy)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- (*S*)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (*R,S*)-*N*-{cyclopentyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclobutanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclobutanamine ;
- 10 - *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclobutanamine ;
- 2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclohexanamine ;
- 15 - 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 4-bromo-4'-(2-{2-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-méthylsulfonylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclohexanamine ;
- 20 - *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclohexanamine ;
- *N*-[(*S*)-{4-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}(cyclohexyl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclobutylméthyle ;
- 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclobutylméthyle ;
- 25 - *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclohexanamine ;
- 4-[2-(2-{{{(2-méthoxyéthoxy)carbonyl}amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- (*S*)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-méthanamine ;
- 30

- 4-(2-((*S*)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-diéthylaniline ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(2-((*S*)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)phénol ;
- 5 - 4-{2-[(*S*)-cyclohexyl(cyclohexylamino)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2-[4-(4-*tert*-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 10 - (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)cyclohexanamine ;
- *N*-[(*S*)-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl](cyclohexyl)méthyl]cyclohexanamine ;
- 15 - 2-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 2-{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cycloheptanamine ;
- 2-[4-(4-*tert*-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 2-[4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de
- 20 cyclohexylméthyle ;
- *N*-((*S*)-cyclohexyl{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclohexanamine ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine ;
- 25 - (*S*)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-méthanamine ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine ;
- (1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthanamine ;
- 30 - *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-cyclohexanamine ;
- 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline ;

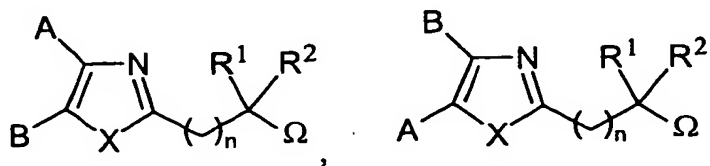
- (S)-1-cyclohexyl-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- (S)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 5 - *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclohexanamine ;
- *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-cyclohexanamine ;
- 4-{2-[(S)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-2,6-di*tert*-butylphénol ;
- (R)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 10 - 2,6-di*tert*-butyl-4-[4-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yl]phénol ;
- *mé*ta-[4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N*-méthylméthanamine ;
- 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol ;
- *N*-{[4-(9*H*-carbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;
- 15 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

17. A titre de produit industriel nouveau, composé caractérisé en ce qu'il correspond à la formule générale (III) :



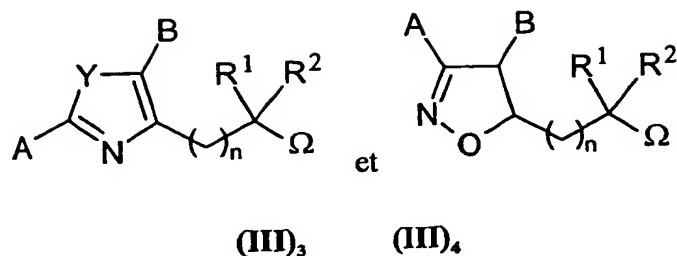
(III)

20 sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (III) corresponde exclusivement à l'une des sous-formules suivantes :



(III)<sub>1</sub>

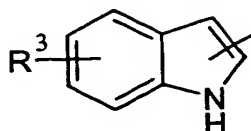
(III)<sub>2</sub>



dans lesquelles

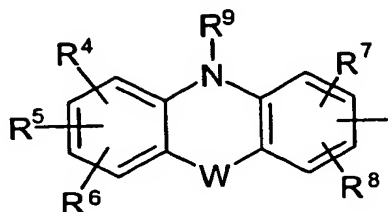
A représente

soit un radical



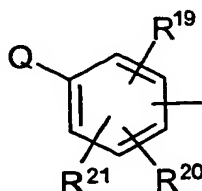
5 dans lequel R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkoxy ou alkyle,

soit un radical



10 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un halogène, le groupe OH ou un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro ou NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et W n'existe pas, ou représente une liaison, ou -O-, -S- ou -NR<sup>18</sup>-, dans lequel R<sup>18</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

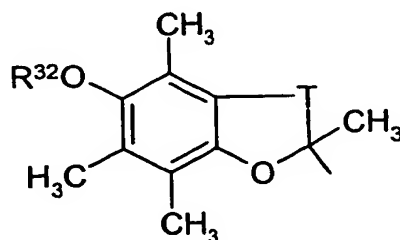
soit un radical



- dans lequel Q représente H, -OR<sup>22</sup>, -SR<sup>22</sup>, -NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, un radical phényle éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical OH, cyano, nitro, alkyle, alkoxy ou -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> et un groupe de deux substituants représentant ensemble un radical méthylène dioxy ou éthylènedioxy, ou encore Q représente un radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph, ledit radical -COPh, -OPh, -SPh, -SO<sub>2</sub>Ph ou -CH<sub>2</sub>Ph étant éventuellement substitué sur sa partie aromatique par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un radical alkyle ou alkoxy et un atome halogène,
- R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R<sup>10</sup> et R<sup>11</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy,
- R<sup>23</sup> et R<sup>24</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical -CO-R<sup>25</sup>,
- R<sup>25</sup> représentant un radical alkyle,
- et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent, indépendamment, un hydrogène, un halogène, le groupe OH ou SR<sup>26</sup>, ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkoxy, cyano, nitro, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>49</sup>, -CONHR<sup>55</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>56</sup>, -NH(CO)R<sup>57</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> ou NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>,
- R<sup>26</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupe -COR<sup>29</sup>, ou bien R<sup>27</sup> et R<sup>28</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,
- R<sup>49</sup> et R<sup>55</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle,
- q représentant un entier de 0 à 2,
- R<sup>56</sup> et R<sup>57</sup> représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy,
- R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkoxy ou -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>,

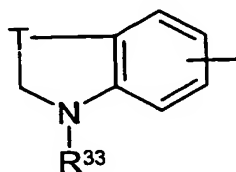
$R^{30}$  et  $R^{31}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien  $R^{30}$  et  $R^{31}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis  
5 indépendamment dans le groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine,

soit un radical



dans lequel  $R^{32}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
10 et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou 2,

soit enfin un radical



dans lequel  $R^{33}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\Sigma-NR^{34}R^{35}$  ou  $-\Sigma-CHR^{36}R^{37}$ ,

$\Sigma$  représentant un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de  
15 carbone,

$R^{34}$  et  $R^{35}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R^{36}$  et  $R^{37}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro, alkoxy ou  $NR^{10}R^{11}$ ,

20  $R^{10}$  et  $R^{11}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou bien  $R^{10}$  et  $R^{11}$  formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle éventuellement substitué comptant de 4 à 7 chaînons et de 1 à 3 hétéroatomes incluant l'atome d'azote déjà présent, les hétéroatomes supplémentaires étant choisis indépendamment dans le

groupe constitué des atomes O, N et S, ledit hétérocycle pouvant être par exemple azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine ou thiomorpholine, et T représente un radical  $-(CH_2)_m-$  avec  $m = 1$  ou  $2$ ,

ou encore A représente un radical alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

5 X représente S ou  $NR^{38}$ ,

$R^{38}$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cyanoalkyle, aralkyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle,

Y représente O ou S ;

10  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^1R^{39}$ ,  $-(CH_2)_g-COR^{40}$ ,  $-(CH_2)_g-NHCOR^{70}$ , aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle, le groupement aryle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, hétéroarylalkyle ou aralkylcarbonyle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe  
15 constitué des radicaux alkyle, halogène, alkoxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^2R^{39}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{40}$ ,

$Z^1$  et  $Z^2$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{41}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{39}$  et  $R^{41}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy ou cyanoalkyle,

20  $R^{40}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'il intervient, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{42}R^{43}$ ,

$R^{42}$  et  $R^{43}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle,  
25 cyanoalkyle ou alkoxy,

et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, trifluorométhylalkyle ou  $-(CH_2)_g-NHCOR^{71}$ , ou encore l'un des radicaux aralkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués sur le groupe aryle ou hétéroaryle par un ou des groupes choisis indépendamment parmi le groupe  
30 composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino, alkylamino ou dialkylamino,

$R^{70}$  et  $R^{71}$  représentant indépendamment un radical alkyle ou alkoxy ;

ou bien  $R^1$  et  $R^2$ , pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

- B représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical  $-(CH_2)_g-Z^3R^{44}$  ou un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique,
- 5     $Z^3$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>45</sup>- ou -S-,  
 $R^{44}$  et  $R^{45}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle ;
- 10     $\Omega$  représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :
- $R^{46}$  et  $R^{47}$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkényle, alkynyle, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_g-Z^4R^{50}$ ,  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-COOR^{51}$ ,  $-(CH_2)_k-CONHR^{51}$  ou  $-SO_2R^{51}$ , ou encore un radical choisi parmi les radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle et en particulier pyridinyle, pyridinylalkyle ou
- 15    pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou hétéroaryle desdits radicaux aryle, aralkyle, aryloxyalkyle, arylcarbonyle, arylimino, aralkylcarbonyle, hétéroaryle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, cyanoalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-(CH_2)_k-Z^5R^{50}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{51}$ ,
- 20     $Z^4$  et  $Z^5$  représentant une liaison, -O-, -NR<sup>52</sup>- ou -S-,  
ou  $R^{46}$  et  $R^{47}$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de
- 25    -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S-, -CO-, ledit hétérocycle pouvant être par exemple une azétidine, une pipérazine, une homopipérazine, une 3,5-dioxopipérazine, une pipéridine, une pyrrolidine, une morpholine ou une thiomorpholine,
- $R^{50}$  et  $R^{52}$ , représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou
- 30    cyanoalkyle,
- $R^{51}$  représentant, indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent, un atome d'hydrogène, l'un des radicaux cycloalkyle ou cycloalkylalkyle dans lesquels le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, cyanoalkyle, alkoxyalkyle ou NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, ou encore un radical aryle ou
- 35    aralkyle, ledit radical aryle ou aralkyle pouvant être substitué par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,



$R^{58}$  et  $R^{59}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle ou cyanoalkyle,

$R^{53}$  et  $R^{54}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical  $-(CH_2)_k-Z^7R^{60}$  ou  $-(CH_2)_k-COR^{61}$ ,

5  $Z^7$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{62}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{60}$  et  $R^{62}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, alkoxy, cyanoalkyle, aryle, aralkyle, arylcarbonyle, aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle, le groupement aryle ou pyridinyle des radicaux aryle, aralkyle, arylcarbonyle, 10 aralkylcarbonyle, pyridinyle, pyridinylalkyle ou pyridinylcarbonyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi le groupe constitué des radicaux alkyle, halogène, nitro, alkoxy, cyano, cyanoalkyle,  $-(CH_2)_k-Z^8R^{63}$  et  $-(CH_2)_k-COR^{64}$ ,

$R^{61}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allényle, allénylalkyle, 15 alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{65}R^{66}$ ,

$R^{65}$  et  $R^{66}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

$Z^8$  représentant une liaison,  $-O-$ ,  $-NR^{67}-$  ou  $-S-$ ,

$R^{63}$  et  $R^{67}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, 20 allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle ou alkoxy,

$R^{64}$  représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle, allénylalkyle, alkényle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy ou  $NR^{68}R^{69}$ ,

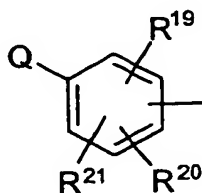
$R^{68}$  et  $R^{69}$  représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy, allényle, allénylalkyle, alkényle, alkynyle ou cyanoalkyle,

25 g et p, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 1 à 6, et k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

et  $R^{48}$  représente un radical cyanoalkyle ;

étant entendu que l'une au moins des caractéristiques suivantes doit être présente :

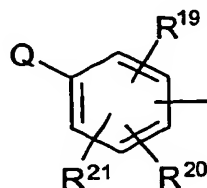
- lorsque A représente un radical



30 dans lequel Q représente OH,

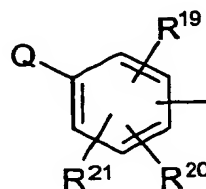
$\Omega$  ne représente pas un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{46}$  ou  $\text{R}^{47}$  sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{46}$  ou  $\text{R}^{47}$  représente un radical aminophényle, nitrophényle, aminophénylcarbonyle, nitrophénylcarbonyle, aminophénylalkyle ou nitrophénylalkyle ;

- 5 - lorsque Het est oxazole ou thiazole et  $\Omega$  représente un radical  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  dans lequel  $\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  forment ensemble un radical pipérazine dont le second atome d'azote est substitué par un radical phényle éventuellement substitué, alors A représente un radical



- 10 dans lequel Q représente OH, et deux au moins des radicaux  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$  et  $\text{R}^{21}$  ne sont pas des atomes d'hydrogène ;

- A représente un radical



- 15 B représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un atome halogène, d'un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, d'un radical hydroxy, cyano ou nitro, d'un radical amino, alkylamino ou dialkylamino et d'un radical aryle carbocyclique, et l'un de  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représente l'un des radicaux arylalkyle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitués ;

- A représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- 20 -  $\Omega$  représente  $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$  et l'un de  $\text{R}^{46}$  et  $\text{R}^{47}$  représente un radical alkényle, allényle, allénylalkyle, alkynyle, cyanoalkyle ou hydroxyalkyle ;
- l'un de  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représente un radical cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;
- aucun de  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  ne représente H ;

- $n = 1$  et A représente un radical biphényle, phénoxyphényle, phénylthiophényle, phénylcarbonylphényle ou phénysulfonylphényle ;

ou un sel d'un produit de formule générale (III).

18. Produit selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un des composés  
5 suivants :

- 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoléméthanamine ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2- {[méthyl(2-propynyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-acétonitrile ;
- 10 - 5-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-pentanenitrile ;
- 6-[(4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl)méthyl](méthyl)amino]-hexanenitrile ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2- {(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-  
15 4-yl)phénol ;
- 4-(2- {[benzyl(méthyl)amino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-di(tert-butyl)phénol ;
- 2,6-di(tert-butyl)-4-(2- {[4-(diméthylamino)(méthyl)anilino]méthyl}-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de  
20 benzyle ;
- 4-[[4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl](méthyl)amino]-butanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4-(4- {2-[méthyl(2-propynyl)amino]éthyl}-1,3-oxazol-2-yl)phénol ;
- [2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-  
25 yl]éthyl](méthyl)amino]acéto-nitrile ;
- 3-[2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl](méthyl)amino]-propanenitrile ;
- 2,6-ditert-butyl-4- {4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol ;
- N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine ;
- 30 - 1-méthyl-1-(4-phényl-1H-imidazol-2-yl)éthylamine ;
- N-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]éthyl]-3,3-diméthylbutanamide ;

- (*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthylamine ;
- *N*-[1-(4-cyclohexyl-1*H*-imidazol-2-yl)heptyl]cyclohexanamine ;
- *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-cyclohexyl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclobutanamine ;
- 5 - *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclobutanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl}-cyclobutanamine ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclobutanamine ;
- 10 - 2-[4-(4-phénoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl{4-[4-(méthylsulfanyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl}-cyclohexanamine ;
- (1*R*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthanamine ;
- 15 - 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine ;
- *N*-benzyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)cyclohexanamine ;
- 1-méthyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 20 - (1*R*)-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- (1*R*)-*N*-benzyl-2-cyclohexyl-1-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- *N*-benzyl-2-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-propanamine ;
- (1*S*)-1-(4,5-diphényl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)éthylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 25 - 4-(2-{(1*R*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-cyclohexyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- (1*R*)-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- *N*-benzyl-2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthanamine ;
- 30 - (1*R*)-*N*-benzyl-1-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-2-cyclohexyléthanamine ;

- 4-(2-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-[2-(2-{[(*tert*-butylamino)carbothioyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylcarbamate de *tert*-butyle ;
- 5 - *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-hexanamine ;
- 4-[2-(2-{[(*tert*-butylamino)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-benzyl-3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 3-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)-1-propanamine ;
- 6-(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)hexylamine ;
- 10 - 4-[2-(2-{[(néopentyloxy)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]pentanamide ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle ;
- 4-[2-(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-1-butanésulfonamide ;
- 15 - 4-[2-(2-{[butylamino]carbonyl]amino}éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{1-[(butoxycarbonyl)amino]-1-méthyléthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(isobutoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-[(*S*)-cyclohexyl(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-cyclohexanamine ;
- 4-(2-{2-[(méthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 20 - 4-(2-{2-[(propoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-(2-{2-[(éthoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- 4-[2-(1-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-méthyléthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- *N*-[2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]-cyclohexanamine ;
- 25 - 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate d'hexyle ;
- (*S*)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (*R,S*)-cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;

- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-2-propanamine ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- 5 - *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- (S)-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- (R,S)-*N*-{cyclopropyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- (S)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)(4-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)méthanamine ;
- 10 - 2-[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 4-[2-(2-[(cyclohexyloxy)carbonyl]amino)éthyl]-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclobutanamine ;
- 4-[2-(2-[(cyclopentyloxy)carbonyl]amino)éthyl]-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- 15 - (S)-cyclohexyl-*N*-(cyclopropylméthyl)[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-méthanamine ;
- (R,S)-*N*-{cyclopentyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-cyclohexylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclobutanamine ;
- 20 - *N*-{(S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclobutanamine ;
- 2-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclohexanamine ;
- 25 - 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 4-bromo-4'-(2-{2-[(butoxycarbonyl)amino]éthyl}-1*H*-imidazol-4-yl)-1,1'-biphényle ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-méthylsulfonylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}-cyclohexanamine ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- 30 - *N*-[(R)-{4-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}(cyclohexyl)méthyl]-cyclohexanamine ;

- 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de cyclobutylméthyle ;
- 2-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclobutylméthyle ;
- *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(3,4-difluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cyclohexanamine ;
- 5 - 4-[2-(2-[(2-méthoxyéthoxy)carbonyl]amino)éthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1,1'-biphényle ;
- (S)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-méthanamine ;
- 4-(2-[(S)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-diéthylaniline ;
- 10 - 2,6-ditert-butyl-4-(2-[(S)-cyclohexyl[(cyclohexylméthyl)amino]méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl)phénol ;
- 4-{2-[(S)-cyclohexyl(cyclohexylamino)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline ;
- 15 - (S)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2-[4-(4-tert-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- (S)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 20 - *N*-((S)-cyclohexyl{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)cyclohexanamine ;
- *N*-[(S)-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl](cyclohexyl)méthyl]cyclohexanamine ;
- 2-[4-(4-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- 2-{4-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}éthylcarbamate de butyle ;
- 25 - *N*-{(S)-cyclohexyl[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl}cycloheptanamine ;
- 2-[4-(4-tert-butylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- 2-[4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de cyclohexylméthyle ;
- *N*-((S)-cyclohexyl{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthyl)-cyclohexanamine ;
- 30 - (S)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine ;

- (*S*)-1-[4-(3-bromophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-méthanamine ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-imidazol-2-yl}méthanamine ;
- 5 - (1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthanamine ;
- *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-cyclohexanamine ;
- 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-*N,N*-diéthylaniline ;
- (*S*)-1-cyclohexyl-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 10 - (*S*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylphényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*-{(*S*)-cyclohexyl[4-(3-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthyl} cyclohexanamine ;
- *N*-{(1*R*)-2-cyclohexyl-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthyl}-
- 15 cyclohexanamine ;
- 4-{2-[(*S*)-amino(cyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-2,6-*d*itert-butylphénol ;
- (*R*)-1-cyclohexyl-*N*-(cyclohexylméthyl)-1-[4-(4-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]méthanamine ;
- 2,6-*d*itert-butyl-4-[4-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-2-yl]phénol ;
- 20 - *mé*ta-[4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-6-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N*-méthylméthanamine ;
- 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol ;
- *N*-{[4-(9*H*-carbazol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;

ou d'un sel de ces derniers.

19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif au moins un
- 25 composé de formule générale (II) telle que définie dans la revendication 14 ou de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 17, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.